

VI^e Série. — Tome IV.

N^o 2. — Février 1923.

ANNALES
DE
DERMATOLOGIE
ET DE
SYPHILIGRAPHIE

FONDÉES PAR A. DOYON

SIXIÈME SÉRIE

Publiée par

CH. AUDRY (Toulouse). — L. BROcq (Paris). — J. DARIER (Paris).
W. DUBREUILH (Bordeaux). — E. JEANSÉLME (Paris).
J. NICOLAS (Lyon). — R. SABOURAUD (Paris). — G. THIBIERGE (Paris)
et P. KAVAUT (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF



MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD-SAINT-GERMAIN, PARIS

Adresser tout ce qui concerne la rédaction au Dr Paul RAVAUT, Rédacteur en Chef

17, rue Bailly, Paris IX^e. (Téléph. : Gutenberg 04 92).

Prix de l'abonnement pour 1923 (12 numéros à paraître)

France : 40 fr. ; Etranger : 45 fr.

Le numéro : 4 fr. — Changement d'adresse : 1 fr.

L'abonnement aux Annales de Dermatologie donne droit au service gratuit du Bulletin de la Société de Dermatologie

GAZE-EMPLATRE pour pansement

TULLE ADHESIF PERMEABLE A L'AIR

GAZE GRASSE ANADHÈRE

EXEMPLES PAS A LA PEAU — CIRATRIANTE

Simple — E. du Pérou

Ichtyol — Collargol

etc.

EMPLATRES
ROGÉ - CAVAILLES
Aseptiques, Caoutchoute, Fins, Souples, Adhésifs.

OXYDE

DE ZINC.

ROUGE DE VIDAL

WGO fin, souple.

Huile de cade — Ichtyol.

PHYOGALLIQUE, SALICYLIQUE, etc.

COLOPLASTRE

ADHESIF au ZnO

en BOHNES de 1-2-3-5 cm.

remplace le leucoplaste Allemand

ECHANTILLON. VENTE EN GROS. CONCESSION : CAVAILLES

34, Rue de TURIN, A PARIS. — Tél. L. 15-00

Détail : Pharmacie, 9, rue du 4-Septembre, Paris et Prov.

EPILEPSIE

Nouveau Traitement absolument inoffensif par le
Tartrate Borico-Potassique soluble et ch^l par
de L. PACHAUT

Tubes de 1 gr., 2 gr., 3 gr., 4 gr., etc. — DOSE MOYENNE : De 3 à 4 gr. par jour. — Pour les Enfants : Réduire
suivant l'âge; Goutte dans de l'eau au moment de l'emploi ou tube à prendre en une seule fois
ou par fractions, suivant l'indication du Médecin. — L. PACHAUT, 130, St-Maur, Paris et 1^{re} N^o.

PHOSPHOGENE DE L. PACHAUT

Tonique du système nerveux, sans aucune action purgative dans les **DERMATOSES**. Recommandable
dans tous les états dépressifs. Un cachet à déjeuner et dîner. 130, St-Maur, PARIS, et toutes Pharmacies.

VALERIANE liquide de **L. PACHAUT**

Recommandée par le Corps Médical dans les **NEURITIS** et en particulier dans les **NEURITIS**
d'origine nerveuse : 1 à 2 cuillerées à café par jour. — 130, St-Maur, PARIS, et toutes Pharmacies.

L.
la
re
Th
ai
fe

«
«
«
«
«
«
«
«
«

Il
Ce
va
qu

en
et
da
co
atr
sis

au

TRAVAUX ORIGINAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU KRAUROSIS VULVAE

Par HENRI HALKIN (Liège)

(avec deux figures dans le texte).

Dans une étude documentée et précise, le maître français L. Brocq mettait au point, en 1915, la question du kraurosis de la vulve comme entité morbide. Ce travail, surtout clinique, reprenant les études fondamentales de Breyski, de Jayle et de Thibierge, établit catégoriquement l'existence d'un *kraurosis simple*, résultant de l'involution des glandes sexuelles de la femme. Il est caractérisé « par une disparition complète ou « presque complète des petites lèvres, par une diminution considérable du volume des grandes lèvres et du capuchon du clitoris, par une rétraction considérable du clitoris, du vestibule, de la fourchette, par une rigidité toute spéciale de tous les tissus vulvaires qui sont lisses, sans glandes, d'une coloration d'un jaune un peu bistré, par une atrésie et une inextensibilité plus ou moins complète de l'orifice vulvaire. Cet état s'observe après la suppression des règles, il est sénile ou post-opératoire ».

Le kraurosis simple se différencie nettement de la leucoplasie. Il existe sans elle, bien que celle-ci vienne souvent le compliquer. Cette différenciation avait déjà été mise en lumière par les travaux de Jayle et Bender qui se basaient sur des examens cliniques et histologiques.

Brocq établit aussi nettement, dans son travail, la séparation entre les leucoplasies vulvaires, les processus de lichénification et les lésions de lichen plan atrophique que l'on peut rencontrer dans cette région, soit indépendamment du kraurosis, soit comme complication de cet état. Ces lésions peuvent amener une atrophie localisée du derme qui doit être différenciée du kraurosis si l'on veut lui conserver son entité clinique.

A côté du kraurosis simple, Jayle réserve une place spéciale au kraurosis inflammatoire vasculaire ou folliculaire.

Du travail de Brocq comme de celui de Thibierge, il ressort que les épithéliomas qui viennent se greffer sur le kraurosis comme phénomène terminal, se développent sur des plaques de *leucoplasie* qui servent ainsi d'intermédiaire entre les deux lésions. Cette leucoplasie serait elle-même, le plus souvent, d'origine syphilitique.

Avant d'entrer dans les détails du cas que nous décrirons ici, il nous paraît intéressant de rappeler très brièvement une autre observation de malade dont l'histoire vient illustrer la classification des auteurs français.

Mme S. est atteinte d'un prurit vulvaire féroce depuis de nombreuses années. Elle présente un état typique de kraurosis vulvaire et, indépendamment de cela, sur les grandes lèvres, dans les plis inguinaux, autour de l'anus, sur le ventre et sur les cuisses, des lésions absolument classiques de lichen blanc atrophique. Au voisinage du clitoris, deux plaques épaissies, à bords bien délimités sont douloureuses par leur dureté. Un traitement général, diététique et arsenical, à petites doses, amène une amélioration notable des lésions de lichen, mais les plaques de leucoplasie continuent leur évolution, deviennent de l'épithélioma corné et deux opérations successives n'empêchent pas l'infection ganglionnaire et la malade succombe. Durée, deux ans. — C'est un cas de kraurosis avec lichen plan, leucoplasie et épithélioma.

Le kraurosis simple étant bien défini et différencié des autres lésions, reprenons l'étude de ses caractères anatomiques.

Les altérations qui ont été décrites intéressent surtout la peau ou la muqueuse ; on ne trouve pas dans les observations de données relatives aux tissus profonds ; on note seulement la disparition des glandes sébacées des petites lèvres.

Cependant, un processus qui modifie à ce point toute la région, qui fait disparaître complètement les petites lèvres, aboutit à une atrésie de l'orifice vaginal, ne peut pas ne comporter que des lésions cutanées. Rien que pour amener la disparition des glandes qui s'enfoncent profondément dans l'hypoderme, il faut une modification des tissus profonds ; de même pour le clitoris.

Les biopsies de Jayle et Bender (1905) ont montré l'épiderme assez intact bien que aminci par places et dissocié, en certains points, par l'infiltration leucocytaire ; le derme, très dense, sclérosé ; les vaisseaux, peu nombreux, de calibre réduit. Ce qui

domine, c'est une *hyperplasie* manifeste des fibres élastiques qui, au lieu de former sous l'épiderme un réseau de fibrilles grêles, forment de gros faisceaux qui se condensent en une bordure à la face profonde de la couche de Malpighi. Il semble donc que les fibres élastiques étaient conservées jusqu'au voisinage immédiat de l'épiderme.

En général, au contraire, tous les auteurs ont décrit l'atrophie du derme avec disparition plus ou moins complète des fibres élastiques. Tous ceux qui ont employé l'orcéine, représentent les fibres élastiques dans l'hypoderme mais pas dans le derme.

Ces lésions mêmes ne paraissent pas à Jayle assez nettes pour en faire un caractère propre du kraurosis. Il rapporte des cas de Ph. Jung qui a publié des figures analogues chez des femmes qui n'étaient pas atteintes de kraurosis.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas très avancé de kraurosis de la vulve, avec dégénérescence épithéliomateuse, qui a conduit à une excision totale du clitoris et de la muqueuse du vestibule.

Mme D., 58 ans, a eu plusieurs enfants; elle a été réglée jusqu'à l'âge de 48 ans; sa ménopause a été normale, elle n'a pas de passé gynécologique. Elle souffre, depuis 10 ans, de prurit vulvaire mais n'a jamais présenté de lésions locales eczémateuses ou autres. Depuis peu de temps, est apparue dans un repli labial, une petite érosion suintante, douloureuse. A ce moment, la malade est examinée.

Les organes génitaux externes sont atrophiés, les grandes lèvres presque dépourvues de poils; la petite lèvre droite a complètement disparu; la petite lèvre gauche est réduite à un éperon qui se continue dans le capuchon du clitoris lui-même réduit. Cette atrophie du capuchon est surtout marquée à droite; le clitoris est dévié à droite par la rétraction du frein de ce côté. La muqueuse vestibulaire est atrophiée et lisse; dans sa partie droite, elle présente quelques taches congestives légèrement surélevées. La petite érosion située entre la face externe de la lèvre droite et la face externe de la grande lèvre, est rouge, légèrement suintante, non indurée.

Une cautérisation à la neige carbonique la cicatrise rapidement.

Quelques mois après, la lésion a pris un tout autre caractère; elle s'ulcère et devient nettement carcinomateuse. Après un essai de traitement par le radium qui n'empêche pas son extension, l'opération est acceptée; elle consiste en l'excision de la muqueuse vestibulaire avec la petite lèvre gauche et l'ulcération cancéreuse en y comprenant tout le capuchon et le clitoris. La malade guérit rapidement et, depuis 8 mois, n'a pas eu de récurrence.

Nous avons donc pu faire l'étude histologique des différentes par-

ties des organes génitaux externes de cette malade. Notre examen a porté sur la petite lèvre gauche, la muqueuse vestibulaire et sur l'ensemble des organes clitoridiens. Nous avons laissé de côté la dégénérescence cancéreuse qui présentait les caractères d'un cancer épidermique.

Comme point de comparaison, pour nous mettre à l'abri des erreurs que nous pouvions commettre en interprétant des coupes d'organes et de peau modifiés par l'âge, nous avons examiné parallèlement des coupes des mêmes organes, recueillis à l'autopsie chez une jeune femme de 26 ans et chez une femme de 56 ans.

La petite lèvre gauche présente l'aspect d'un éperon mousse de 2 centimètres de longueur; elle forme une saillie d'un centimètre à peine.

Une coupe perpendiculaire la montre recouverte, sur ses deux faces, par un épiderme d'épaisseur normale; il n'existe pas de trouble de kératinisation. Le corps de Malpighi est normal, mais les prolongements interpapillaires sont peu nombreux et, par conséquent, épais, entre les papilles dermiques rares. La couche des cellules en palissade est nette, la pigmentation, modérée.

Le derme est très dense, formé d'un tissu fibreux à grosses travées et ne montre pas de réaction inflammatoire; son aspect est celui d'un tissu cicatriciel au repos.

La masse de la petite lèvre est également formée de tissu très condensé qui, avec les colorants ordinaires, semble ne rien présenter de particulier. Cependant: 1° les glandes sébacées que l'on rencontre normalement, en nombre assez notable dans la petite lèvre, ont ici, totalement disparu; 2° les vaisseaux qui persistent, tant artères que veines, sont surtout des vaisseaux volumineux, à paroi épaissie; leur trajet est sinués, comme si la rétraction générale du tissu les avait ramassés sur eux-mêmes; 3° les troncs nerveux, bien apparents, montrent aussi, par leurs coupes nombreuses, les sinuosités de leur parcours.

Les coupes colorées par l'orcéine, mettant en évidence les fibres élastiques, sont particulièrement intéressantes. Les fibres élastiques forment un feutrage épais qui donne l'impression d'une hyperplasie générale du tissu élastique; les fibres sont épaissies et rétractées sur elles-mêmes en spires serrées comme des ressorts et leur ensemble apparaît comme un feutrage de crin.

Dans le derme, les fibres élastiques ont complètement disparu. Toute cette zone forme, sur les coupes à l'orcéine, une bande claire à limite profonde très nette, absolument dépourvue de fibres élastiques; à la limite du derme, les fibres élastiques forment un rideau, une bordure plus dense, comme si les fibrilles des papilles s'étaient là rétractées à quelque distance des cellules épidermiques.

Dans cette petite lèvre déjà si réduite qu'il semble qu'elle soit comme l'autre, condamnée à disparaître, il n'y a pas trace de processus inflammatoire.

Si nous comparons la coupe avec celle d'une petite lèvre normale, nous constatons des différences notables. La trame élastique, si frêle dans la petite lèvre de la jeune femme, s'étend jusqu'au sommet des papilles dermiques, y formant un dôme à travées délicates; les glandes sébacées sont normales et, entre elles comme dans le tissu conjonctif, on retrouve le réseau élastique intact.



Fig. 1. — Coupe du clitoris et du capuchon chez une femme de 26 ans.

Chez la femme de 56 ans, les fibres élastiques ne sont pas plus abondantes, peut-être un peu plus épaisses, et, çà et là, fragmentées en trainées de gros grains. Mais, ici, le derme montre, en de nombreux points, des zones dépourvues de fibres élastiques qui apparaissent comme une bande claire en dessous de l'épiderme. C'est un phénomène de dégénérescence sénile comparable aux figures de Jung. Ce phénomène qui rappelle les altérations dermiques du kraurosis, en diffère cependant; la sclérose fibreuse manque et la peau est lâche et plissée; les glandes persistent et les capillaires sont abondants.

Le fragment de la muqueuse du vestibule montre un aspect analogue. Ici, les glandes manquent normalement. La partie superficielle du tissu sous-cutané montre seule l'aspect feutré des fibres élastiques ; la partie profonde est normale, le processus de rétraction ne s'étend que sur une épaisseur d'un centimètre environ.

Alors que, dans la petite lèvre, toute trace d'inflammation manquait ou avait disparu, dans la muqueuse vestibulaire, le derme est infiltré et des îlots d'infiltration leucocytaire envahissent même, en de nombreux points, le corps de Malpighi.

Nous avons coupé dans son ensemble la région du clitoris et de son capuchon. L'atrophie et la rétraction plus considérables de la moitié droite de l'organe se montrent, sur les coupes, par la profondeur notablement moindre du sillon clitoridien et par la déviation du gland ; le gland est dévié à gauche par la rétraction de la racine droite et il apparaît nettement ici que le processus de condensation et de rétraction n'est pas seulement un phénomène cutané, mais une transformation des tissus profonds. Ce point nous paraît important parce qu'il différencie nettement les lésions du kraurosis des lésions superficielles que l'on peut rencontrer en dehors de cet état, notamment dans l'atrophie sénile simple.

Les lésions cutanées que nous observons au niveau du clitoris et de ses annexes sont, en tout, comparables à celles que nous avons décrites plus haut. L'épiderme est simplifié dans son ensemble ; les prolongements interpapillaires, en général, épais et courts ; il n'y a pas de trouble de la kératinisation. Le derme est dense, infiltré par places, d'îlots leucocytaires ; cette infiltration est plus marquée, plus étendue aussi bien en profondeur que vers l'épiderme, au niveau des plis cutanés, là où le grattage intervient le moins pour la provoquer. La coloration par l'orcéine montre encore, dans presque toute son étendue, le derme libre de fibres élastiques ; en de rares points, on en retrouve quelques vestiges qui montrent qu'elles ont été détruites sur place.

Ce sont précisément les endroits les plus infiltrés qui sont, au plus haut degré, le siège de la destruction des fibres élastiques : il y a là, certainement, une relation entre les deux phénomènes.

L'infiltration du derme envahissant l'épiderme rend compte de l'inflammation des plis que nous avons signalée dans la description clinique. C'est une de ces plaques d'infiltration qui est devenue le point de départ de l'épithélioma qui s'est développé chez la malade, dans le pli interlabial gauche.

Les parties du derme qui ne sont pas infiltrées, sont simplement sclérosées ; le van Gieson les colore en rouge, alors que les régions profondes, riches en éléments élastiques, prennent une teinte plus jaune.

Les corpuscules du tact et les nerfs sont restés indemnes ; on les retrouve, en grande abondance, dans les papilles et sous l'épiderme du gland clitoridien et des régions voisines.

Dans l'hypoderme, les fibres élastiques apparaissent, comme dans la petite lèvre, volumineuses, serrées ou rétractées sur elles-mêmes, formant un réseau compact. Les fibres sont épaisses et, parfois, fragmentées en traînées de granulations. Cette abondance des éléments élastiques se retrouve aussi dans la profondeur. L'ensemble de la coupe montre un réseau élastique riche et dense. Nous nous sommes



Fig. 2. — Coupe du clitoris et du capuchon chez notre malade atteinte de kraurosis. Sclérose des tissus profonds déformant les organes ; condensation et épaississement des fibres élastiques, atrophie cicatricielle du derme avec disparition des fibres élastiques, atrophie de l'épiderme.

demandé si ces fibres ne présentaient pas d'altération chimique, si elles n'étaient pas devenues basophiles, par transformation de l'élastine en élaçine, comme c'est parfois le cas dans la dégénérescence sénile ; une coloration par la safranine aqueuse et le wasserblau les montre colorées normalement en bleu.

La sclérose du tissu conjonctif du derme et du tissu profond amène un épaississement des fibrilles conjonctives qui ne sont pas non plus modifiées chimiquement.

Les organes érectiles sont le siège de modifications profondes ; dans le gland, on ne retrouve que très peu d'espaces veineux ; les corps caverneux se retrouvent avec leur cloison, mais partout, la rétraction des tissus a diminué le calibre des espaces sanguins qui sont très réduits. Dans les cloisons qui les séparent et qui sont épaissies, les fibres élastiques sont abondantes ; les parois veineuses sont moins nettes. Cet épaississement des parois se voit particulièrement bien au niveau des vaisseaux profonds. Les branches de l'artère honteuse qui longent les corps caverneux à leur face externe, ont leur paroi épaisse sans que leur calibre soit cependant réduit ; mais les veines correspondantes montrent une réduction de leur lumière par aplatissement ou par une véritable thrombose pariétale ; une veine du côté gauche est, pour ainsi dire, complètement thrombosée et sa cavité est envahie par du tissu conjonctif organisé où se retrouvent même des fibrilles élastiques et, dans cette veine thrombosée, persiste ou est réapparue une petite lumière vasculaire gorgée d'hématies.

Les nerfs sont intacts ; on en retrouve tant de coupes qu'il semble que leur trajet soit plus sinueux que normalement ; les gros corpuscules du tact sont restés absolument indemnes dans cet organe profondément modifié.

Nulle part, dans la profondeur, nous ne voyons d'infiltration leucocytaire qui ait pu précéder cette sclérose, de réaction inflammatoire dont la rétraction cicatricielle serait le terme naturel.

Si nous comparons nos coupes à celles des organes d'une femme du même âge, ne présentant pas de kraurosis, l'aspect général de ces dernières nous apparaît tout différent. Les organes génitaux séniles montrent bien une atrophie cutanée relative, mais la sclérose des tissus profonds manque totalement ; les organes ont conservé leur forme et la peau, au contraire trop lâche, forme des replis multiples ; la coupe du capuchon, du frein est subdivisée en arborescences nombreuses par suite des replis cutanés. Le clitoris a gardé son volume normal ; sa flaccidité semble même l'avoir augmenté.

Histologiquement, on retrouve en de nombreux points, des *altérations de surface* ; disparition totale ou partielle des fibres élastiques du derme, amincissement de l'épiderme, lésions qui ont été vues par Thibierge et signalées dans beaucoup d'examen histologiques de la région vulvaire en dehors du kraurosis. Les modifications des tissus profonds se bornent à un léger degré de dégénérescence des fibres élastiques qui sont parfois fragmentées.

L'aspect d'une coupe d'organes jeunes est tout autre, d'une régularité classique ; la trame élastique fine se poursuit jusqu'aux confins des papilles. Un coup d'œil sur la figure I dit plus que toutes les descriptions.

Nous ne pouvons pas souscrire sans réserves à l'opinion de Jayle qui déclare que le kraurosis vulvaire n'a pas de lésions histologiques propres ; cela peut être vrai si l'on s'en tient à

l'étude de l'atrophie du derme et de l'épiderme ; cette atrophie de surface peut se rencontrer dans d'autres maladies que le kraurosis ; elle se retrouve jusqu'à un certain point dans l'état sénile normal. Il faut considérer l'ensemble des lésions et reconnaître que : de même que le kraurosis simple constitue une entité clinique à séparer d'autres lésions qui ont été confondues avec lui, de même, les lésions anatomiques du kraurosis constituent un ensemble qui ne se rencontre pas dans les autres affections cutanées de cette région.

Faut-il admettre avec Thibierge que le kraurosis est un état particulier, exagéré, de la sénilité des téguments ? Il serait plus juste de dire : de la sénilité des organes génitaux de la femme. Cependant, même aux organes génitaux, la peau sénile est lâche et plissée quand il n'y a pas de kraurosis. Dans le kraurosis constitué, il y a en plus la sclérose profonde.

Comme il est démontré cliniquement que le kraurosis ne se développe qu'après la cessation de la fonction ovarienne, on doit penser, avec Jayle, à un trouble nerveux d'ordre réflexe dû à la suppression de cette fonction. Ce trouble agit-il sur la circulation ou, directement, sur la nutrition ? C'est un point que l'examen histologique ne peut élucider.

Un autre point paraît intéressant dans le cas observé par nous. Le carcinome s'est développé *sans leucoplasie préalable*, sur une lésion inflammatoire d'un repli dont nous retrouvons l'homologue en différents points de nos coupes : infiltration du derme envahissant l'épiderme. Ce fait nous paraît comparable au développement d'épithélioma sur des lésions de balanite chronique, plaques suintantes du sillon préputial chez des vieillards et au développement de cancer sur des érosions suintantes de la base du mamelon.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BROCC. Contribution à l'étude du « kraurosis vulvæ ». *Ann. Dermat.*, 1915.
 BREISKY. Ueber « Kraurosis vulvæ ». *Zeitsch. f. Heilkunde*, 1885.
 JAYLE et BENDER. Deux cas de kraurosis de la vulve. *Soc. anat.*, 1915.
 JAYLE. Le « kraurosis vulvæ ». *Rev. de Gynéc. et de chir. abdom.*, 1906.
 THIBIERGE. Etude sur le « kraurosis vulvæ ». *Ann. Derm.*, 1908.

SUR DEUX CAS DE PRURIGO LYMPHADÉNIQUE

par MM.

RAYNAUD M.

Professeur

MONTPELLIER J.

Chef de Travaux
(Alger)

LACROIX A.

Chef de Clinique

Les travaux récents de Favre, repris tout dernièrement dans la thèse de son élève Colrat, apportent dans l'étude du groupe si complexe des lymphadénies d'heureuses précisions. Voici que le « prurigo lymphadénique », déjà identifié par W. Dubreuilh, voit ses contours se préciser.

La question de ce prurigo est cependant loin d'être vidée. Elle paraît même devoir à nouveau se compliquer, du fait de la relation de cas « limites » qui ne peuvent se superposer exactement au schéma assez étroit assigné par Favre et son élève à ce complexe anatomo-clinique.

En attendant qu'une étiologie, désormais précisée, vienne définitivement consacrer cette entité, il est utile de verser au débat des documents nouveaux.

Nous venons d'observer, simultanément, deux cas de ce prurigo de Dubreuilh. Il manque à nos observations les constatations nécropsiques ; bien qu'incomplètes de ce côté, elles restent, nous semble-t-il, assez intéressantes pour être publiées.

Observation I. — Le 7 novembre 1921, entré Salle Hardy, le nommé Eugène B..., âgé de 44 ans, marié, exerçant la profession de charcutier.

Il se plaint d'affections multiples : albuminurie, adénopathies, lésions cutanées accompagnées de prurit.

Ses antécédents sont assez chargés : paludisme de 1 à 4 ans ; à 5 ans rougeole ; à 13 ans, rechute de paludisme ; à 19 ans, blennorrhagie avec épидymite gauche ; à 30 ans, syndrome de gastrite hyperchlorhydrique.

Il se marie à 26 ans ; il a neuf enfants, le dernier actuellement âgé de dix-sept jours ; tous bien portants. Aucune fausse-couche chez sa femme.

Depuis août 1914, date de sa mobilisation, sa santé laisse à désirer. Il fait une grippe en 1915, une néphrite aiguë en 1916, à la suite de laquelle il est présenté devant une commission médicale et réformé temporairement.

En 1917 : bronchite grave qui le tient un mois alité. En mai 1918, érosion de la verge apparaissant le lendemain d'un coït extra-conjugal et disparaissant en peu de jours.

Puis, pendant trois ans, son état reste relativement satisfaisant, jusqu'en mai 1921, date à laquelle le malade éprouve les premières manifestations de l'affection qui le mène aujourd'hui à l'hôpital.

Histoire de la maladie. — A cette époque, il présente de la bouffissure de la face, de la céphalée et de la somnolence ; ses urines contiennent 0 gr. 75 d'albumine par litre. Dès ce moment, il accuse des démangeaisons siégeant surtout aux membres inférieurs, quelque peu au thorax et aux bras. Tous ces accidents pouvaient, vraisemblablement, être rattachés à une insuffisance rénale.

Mais dès le mois de juillet, apparaissent, d'abord dans les aisselles, puis rapidement dans les aines et au cou, des masses ganglionnaires dont le volume augmente progressivement. Inquiet le malade se fait hospitaliser pour la première fois à l'hôpital de Mustapha, Salle Pasteur.

Au cours de ce séjour, on constate une hypertrophie ganglionnaire, généralisée aux régions cervicales, rétro-auriculaires, sous-maxillaires, axillaires, inguino-crurales, du prurit, des modifications de la formule sanguine. La numération globulaire donne :

20 août G. R.	3.000.000
G. B.	39.000
11 sept. G. R.	3.702.000
G. B.	29.571

Il n'existe pas de modifications ni du foie, ni de la rate, cliniquement appréciables.

Le malade est alors soumis à quelques séances de radiothérapie ; puis il sort sur sa demande, pour revenir quelques mois après dans nos salles, le 7 novembre 1921.

Etat actuel. — A son entrée, il se présente dans un état général grave, en proie à une dyspnée marquée : le teint blafard, le faciès bouffi, l'intelligence obnubilée.

Du côté de la peau, on note une éruption généralisée, mais surtout abondante au niveau des extrémités, mains, pieds, face. Polymorphisme assez considérable du mode éruptif, qui, au premier coup d'œil superficiel, donne l'impression de lésions galaires et paragalaires invétérées. Néanmoins, on peut rétablir la filiation des différents éléments.

Sur le thorax et surtout sur les membres supérieurs, au niveau des faces antérieures et externes des cuisses, ce sont des papules de prurigo typique, les unes à la période d'état, encore un peu urticariennes, avec une croûte centrale, les autres, plus anciennes, affaissées, marquées seulement par une macule à contours assez diffus et d'un rouge brunâtre.

Au niveau des mains, on trouve sur les faces dorsales et aussi sur

les faces latérales des doigts, très peu sur les faces palmaires, quelques éléments papulo-vésiculo-pustuleux. Certains de ces éléments, miliaires, sont finement acuminiés; les autres sont plus saillants, hémisphériques et vont jusqu'aux dimensions d'une petite lentille. Tandis que ces derniers sont primitivement des vésicules, se pustulisant secondairement et tardivement, les premiers, plus petits montrent d'emblée une pustulette centrale. Entre ces lésions franchement papulo-vésiculo-pustuleuses des extrémités, et les éléments papuleux de prurigo typique du tronc et des bras, on note une série d'éléments intermédiaires, constituant une chaîne continue.

Il est permis de suivre la transformation des papulo-pustules les plus volumineuses, en plus larges éléments, par endroits très nettement bulleux et d'allure streptococcique; en d'autres endroits, ces lésions sont plus profondes, ulcéreuses et croûteuses (ecthymateuses), sous-tendues d'une auréole d'aspect inflammatoire.

Aux pieds, la face plantaire est respectée; la face dorsale est très touchée avec lésions de pyodermites, superposables à celles que l'on trouve sur les mains. Les éléments vésiculo-pustuleux primitifs sont rares.

Tant aux membres supérieurs, qu'aux membres inférieurs, en outre de ces lésions circonscrites, on note une lichénification plus ou moins avancée, diffuse.

Au niveau de l'*extrémité céphalique*, particulièrement en bordure du cuir chevelu, sur les bosses frontales, dans les régions occipitales et mastoïdiennes, aux pavillons des oreilles et aux paupières inférieures, on note des lésions de pyodermites, soit suintantes (impétigoi-des), soit sèches (parakératosiques).

Perdus au milieu de ces lésions, on reconnaît quelques éléments caractéristiques de prurigo, à vésiculation marquée.

Le cuir chevelu ne présente rien de particulier sauf une raréfaction des cheveux sur les tempes, et quelques croûtes de pyodermites dans les régions occipitales.

Rien à signaler du côté des ongles et des poils. Au niveau des muqueuses rien de spécial.

Appareil ganglionnaire. — Paquets ganglionnaires occupant les régions parotidiennes, sus-hyoïdiennes, axillaires, inguino-crurales. Les ganglions, de la dimension d'une amande ou d'une noisette, non adhérents à la peau, ni aux plans profonds, sont durs, indolores, roulent sous le doigt et paraissent non soudés les uns aux autres.

On en trouve d'analogues dans les régions carotidiennes, pré et rétro-auriculaires, à la nuque, au niveau de la gouttière épitrochléenne droite et des creux poplités.

L'existence de ganglions médiastinaux ne peut être affirmée. La radioscopie n'a pu être pratiquée par suite de l'état du malade.

Cet état gêne, du reste, l'examen clinique.

Du côté de l'appareil respiratoire, on note au sommet gauche, en avant et en arrière : de la submatité, avec exagération des vibrations,

une inspiration rude et une expiration soufflante ; il existe en outre, du retentissement de la voie et de la toux. Aux deux bases, en arrière, obscurité respiratoire et râles fins de congestion œdémateuse.

L'examen du cœur et des vaisseaux ne révèle rien de particulier. L'appétit est nul ; les fonctions digestives mauvaises. Le foie légèrement augmenté de volume dépasse de deux travers de doigts le rebord inférieur des fausses côtes. La rate n'est pas perceptible dans les inspirations profondes. Les urines sont très rares : 100 grammes en moyenne par 24 heures, pauvres en urée (8 gr. 30 par litre), très albumineuses (14 gr. pour 1 000). Il existe une très forte azotémie : 5 grammes par litre de sérum.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont légèrement exagérés des deux côtés. L'état s'aggrave très rapidement : le 15 le malade est dans le subcoma, la famille l'emporte mourant le 16, soit environ 7 mois après le début clinique du prurigo.

Recherches de laboratoires.

1° Numération globulaire (10 novembre 1921) :

G. R.	2.350.000
G. B.	94.600

Equilibre leucocytaire :

Poly N.	66
Poly B.	0
Poly Eos.	4,5
Grands mono.	5,5
Moyens mono.	4
Lympho.	17
Transition	3

2° Réaction de B. W. :

Sérum chauffé : négatif.

Sérum non chauffé : négatif.

3° Inoculation au cobaye d'un fragment de ganglion : pas de tuberculisation de l'animal.

4° Examen histologique d'un ganglion épitrochléen (prélevé par biopsie). A un faible grossissement, on note une capsule irrégulièrement épaissie et amincie.

L'architecture ganglionnaire est méconnaissable : impossibilité de différencier le tissu adénoïdien lâche du tissu condensé. Le ganglion apparaît constitué par une masse d'infiltrat cellulaire, peu vascularisée et pauvre en travées conjonctives.

A un fort grossissement, la capsule apparaît en de nombreux points infiltrée par le tissu lymphogranulomateux sous-jacent et même en quelques points franchement débordée ; sa vascularisation semble

normale; ses prolongements intraganglionnaires à peu près disparus; raréfaction considérable des fibres élastiques.

La nappe cellulaire, qui constitue la masse du ganglion, est notablement polymorphe. On y trouve : de très nombreux lymphocytes, dont beaucoup sont plus gros que normalement; des plasmazellen; des éléments mononucléés plus grands, à noyau relativement gros, rond, ovoïde ou à encoche, avec une membrane nucléaire particulièrement nette. La substance chromatinienne de ces derniers éléments, se trouve disposée soit en deux ou trois blocs assez gros, pseudo-nucléolaires, soit en poussière essaimée. Le protoplasma assez abondant possède des contours le plus souvent imprécis, et suivant que l'on pousse plus ou moins tel ou tel temps des colorations doubles, ce protoplasma paraît légèrement basophile ou légèrement acidophile.

Quelques-uns de ces éléments plus grands contiennent deux ou trois noyaux et correspondent à la description des cellules de Sternberg.

Les éosinophiles manquent absolument. Quelques figures de kariokinèse.

La vascularisation paraît un peu plus abondante que dans un ganglion normal; les capillaires montrent un endothélium fréquemment boursofflé.

On note de très rares éléments ronds ou plutôt ovoïdes, de 10 μ environ, avec un noyau refoulé en calotte contre la paroi cellulaire et un protoplasma constitué entièrement par une masse homogène, amorphe, vivement coloré en rouge par le Van Gieson et en bleu par la thionine. Il semble qu'il s'agisse d'éléments ayant subi une dégénérescence hyaline analogue à celle des cellules de Mickuliz dans le rhinosclérome.

En outre des colorations diverses utilisées pour l'étude histologique, le Gram, le Giemsa, le Ziehl, le Levaditi-Manouélian ont été pratiqués, mais n'ont montré aucun corps pouvant être interprété comme parasite.

Observation II. — Le nommé M... Eugène, âgé de 63 ans, marié, exerçant la profession de cordonnier, est hospitalisé Salle Hardy, le 13 octobre 1921, pour une éruption prurigineuse s'accompagnant de tuméfaction des ganglions.

Il n'y a rien à retenir de ses *antécédents héréditaires ou personnels* :

Fils unique; ses parents sont morts âgés.

Lui-même n'a jamais eu, jusqu'à l'affection actuelle, de maladie sérieuse.

Histoire de la maladie. — Vers le milieu d'août 1921, il présente une congestion pulmonaire, qui le tient au lit pendant plusieurs jours. Peu de temps après, apparaît une adénopathie sus-hyoïdienne qu'on rattache à une affection dentaire et pour laquelle on extrait une

incisive. Puis très rapidement, au début de septembre, les ganglions carotidiens, axillaires, inguinaux, se tuméfient en même temps qu'apparaît un prurit intense. Un médecin, consulté pour les démangeaisons, le soumet à la frotte antigalaise ; puis, devant l'inefficacité de ce traitement, lui prescrit des poudrages au talc et à l'amidon. Le prurit ne cédant pas, il l'adresse à notre consultation dermatologique qui l'hospitalise.

A son entrée : le malade offre un état général satisfaisant. Au premier examen, deux choses retiennent immédiatement l'attention : une éruption cutanée prurigineuse ; une tuméfaction anormale des ganglions lymphatiques.

Le patient présente, disséminée sur tout le corps, excepté la face et le cuir chevelu, une éruption qui est particulièrement abondante sur les membres et le cou.

Aux membres supérieurs, la face externe des avant-bras, les faces dorsales des mains et des doigts, sont les plus atteintes.

Aux membres inférieurs, les lésions prédominent sur les jambes et les faces dorsales des pieds.

Au cou, la partie postérieure et les régions latérales sont les plus atteintes.

L'éruption est dans son ensemble monomorphe : sur le tronc et la racine des membres, l'on trouve des papules typiques de prurigo, à différents stades de leur évolution ; certaines, jeunes, reposent sur une base urticarienne très marquée.

Sur les avant-bras, les papules ont conflué, en certains points ; en d'autres, on note des zones plus ou moins irrégulières de lichénification. La nuque est le siège d'une infiltration diffuse, elle est de teinte rouge et légèrement lichénifiée.

Sur les mains, il s'agit de vésiculo-papules miliaires dans lequel le facteur vésicule est particulièrement accentué.

Le prurit est généralisé : tête, tronc et membres. Il est à prédominance nettement nocturne, dès le coucher du malade.

Tous les paquets ganglionnaires sont atteints : sous-maxillaires, sus-hyoïdiens, carotidiens, sus-auriculaires, épitrochléens, inguinaux, cruraux ; ces derniers, douloureux, gênent la marche.

Ils ont comme caractères communs d'être formés de ganglions peu durs, roulant sous les doigts, n'adhérant ni à la peau, ni aux plans profonds, indépendants les uns des autres, non inflammatoires et ne manifestant cliniquement aucune tendance au ramollissement.

L'examen radioscopique du thorax donne : médiastin libre dans toute sa hauteur ; adénopathie trachéobronchite assez marquée à gauche et à droite du hile.

Du côté des voies respiratoires, on note une toux légère sans expectoration ; ni point de côté, ni dyspnée. Cependant, l'examen clinique montre une submatité dans l'aisselle gauche, s'étendant jusqu'à l'espace de Traube qui est voilé ; pas de modification notable des vibrations, mais présence de frottements pleuraux. La radioscopie faite

quatre jours plus tard, signale : base pulmonaire gauche grisailée. Une intradermoréaction à la tuberculine est négative.

L'examen de l'appareil cardiovasculaire ne révèle rien de spécial. L'appétit est légèrement diminué ; les digestions restent bonnes. L'abdomen n'est pas douloureux. Le foie et la rate ont un volume normal.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. On y note la présence nette d'urobiline.

L'analyse donne les résultats suivants :

	gr.
Urée	24
Acide urique	9,63
Phosphate	5,78
Chlorure	12,60
Azote totale	8,85
Azote urée	8,37
Rapport azoturique	94,66
Rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$	3,45
Rapport $\frac{\text{phosphate}}{\text{azote totale}}$	65,11

Les résultats des examens de laboratoire faits à ce moment sont les suivants :

Wassermann et Hecht : négatifs.

Sang :

Globules rouges	6.029.000
Globules blancs	17.000

Hémoglobine 80 o/o.

Equilibre leucocytaire :

Poly	78
G. Mono	6
M. Mono	1
Lympho	2
Eosino	7
Form. trans.	6

Dosage de la cholestérine dans le sang : 1 gr. 85.

Au cours du séjour hospitalier, on assiste à une régression rapide de l'éruption si bien qu'à la date du 25 octobre, soit 10 jours après son entrée, l'on note :

« Le malade qui a été traité par l'application de pommade phéniquée au 1/200 ne présente plus qu'une éruption très atténuée. Sur le tronc, il existe encore des papules de prurigo, pour la plupart cicatricielles. Aux mains il ne reste qu'un piqueté formé de croûtelles très fines coiffant les anciennes vésicules. Au niveau des poignets, on voit quelques papulettes brillantes de lichen simplex, quelques exco-riations consécutives au grattage. A la nuque, persistance de la

rougeur et de l'épaississement; quelques points de folliculites surajoutés.

Les paquets ganglionnaires paraissent stationnaires.

Depuis l'entrée du malade, la courbe thermique persiste entre 37 et 38°, avec quelques clochers à 38°5.

Le 28 octobre, les éléments éruptifs ont complètement disparu; seules persistent, aux points les plus atteints, quelques lésions cicatricielles. Par contre, dans le creux axillaire, on note des bouquets de folliculites orificielles superficielles.

L'état général décline très rapidement. Une toux quinteuse, un essoufflement continu s'installent. L'appétit, quoique diminué, persiste assez bon. Un certain degré de dysphagie commence à se manifester.

Le 1^{er} novembre, l'on note à l'auscultation pulmonaire : à gauche : matité, abolition des vibrations, souffle tubaire, égophonie, pectoriloquie aphone, signe du sou positif, en arrière depuis la pointe de l'omoplate; dans l'aisselle et en avant : frottements pleuraux dans la partie inférieure; dans toute l'étendue du poumon droit, quelques râles de bronchite disséminés.

La recherche du signe de Despine est positive, celle du signe de Schmit, négative.

Une ponction pleurale ramène un liquide citrin, légèrement hémorragique. Le Rivalta s'y montre négatif. Le nombre d'éléments cellulaires est de 80 par millimètre cube. Ce sont : de nombreux globules rouges, des lymphocytes et polynucléaires en proportion à peu près égale, quelques rares éosinophiles, pas de cellules endothéliales. La réaction de B. W. est négative.

Une certaine quantité de ce liquide est inoculée à un cobaye, lequel, autopsié un mois plus tard, est indemne de lésions.

A cette date, le nombre des globules rouges dans le sang est de 4.425.000; celui des globules blancs de 10.000, l'équilibre leucocytaire est le suivant :

Poly	91
Mono grands	4
Mono moyens	2
Lympho	2
Transition	1
Eosino	0,5

On extirpe un ganglion épitrochléen de la grosseur d'une noisette dont une partie est inoculée à la racine de la cuisse d'un cobaye; au même animal est pratiqué, par scarifications, un essai d'inoculation de la pulpe ganglionnaire au niveau de la cornée : résultat négatif.

A dater de ce moment, l'état général du malade décline rapidement. La dyspnée est intense, empêchant tout repos; la dysphagie est telle que la déglutition des liquides est même pénible.

Des séances de radiothérapie pratiquées sur le médiastin n'amènent aucune cédation dans ces phénomènes : le malade meurt le 19 novem-

bre, presque en pleine connaissance, 80 jours, semble-t-il, après le début clinique de son affection.

La nécropsie n'a pu être pratiquée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU GANGLION BIOPSIÉ. — A un faible grossissement, la capsule paraît sensiblement épaissie, mais complètement infiltrée par la masse cellulaire sous-jacente qui s'est même répandue quelque peu dans le tissu connectivo-adipeux péricapsulaire. Vascularisation plus marquée que normalement.

La topographie ganglionnaire est disloquée; on ne reconnaît ni follicules, ni cordons folliculaires, ni tissu adénoïdien lâche. Tout le ganglion est une nappe d'aspect homogène de cellules, où cheminent quelques capillaires et quelques vaisseaux à parois mieux différenciées, supportés par de fines travées conjonctives. Le hile est cependant reconnaissable, grâce à l'existence de vaisseaux à trois tuniques plus nombreux et plus gros.

A un grossissement plus considérable, on note que les cellules, qui infiltrant la capsule et la dépassent, sont identiques à celles qui constituent l'infiltrat ganglionnaire; en outre, en certains points de cette capsule, foyers diffus de polynucléaires à noyaux vermiculaires. Les fibres élastiques (recherchées par l'orcéine d'Argaud) sont absentes.

La masse cellulaire est constituée par : des lymphocytes typiques rares, disséminés; — des plasmazellen, exceptionnelles; — des éléments à gros noyaux et à protoplasme assez abondant, constituant, presque en totalité, la nappe cellulaire.

Leurs noyaux, ronds, ovoïdes ou parfois bilobés, sont peu colorés, avec substance chromatinienne condensée en plusieurs blocs essaimés, dont la disposition rappelle parfois le Radkern; leur membrane nucléaire est fortement accusée; quelques-uns, rares, paraissent vésiculeux.

Le protoplasma de ces éléments, souvent acidophile, présente des contours imprécis.

Pas d'éléments géants multinuclés; cependant quelques-unes des cellules que nous venons de décrire, ont deux noyaux. Rien qui ressemble aux cellules de Langhans ou aux mégacaryocytes; pas d'éosinophiles, ni de mastzellen.

Quelques globules blancs polylobés, d'aspect vermiculaire, dans la région capsulaire et ronds dans les autres points.

Vaisseaux peu abondants, légèrement dilatés, possédant toujours une paroi propre; pas de lacunes sanguines, non plus d'ailleurs que de foyers de nécrose.

Les diverses colorations, pratiquées dans le but de mettre en évidence des parasites supposés, restent absolument négatives.

..

Il paraît inutile de discuter le diagnostic qui s'impose dans ces deux cas, tant par les caractères cliniques et évolutifs de l'a-

fection, que par les constatations microscopiques des modifications sanguines et de la granulomatosé ganglionnaire. Ces deux observations doivent donc prendre place dans le groupe « adénie éosinophile prurigène » que Favre tâche à préciser.

Quelques réflexions viennent à l'esprit.

Un premier fait est « l'air de famille » que présentaient ces deux cas. Cette identité nous a paru d'autant plus nette et remarquable, que simultanément nous observions chez un jeune homme de 19 ans, hérédo-spécifique manifeste, une lymphadénie aleucémique tuberculeuse chronique, dont l'étiologie put être vérifiée et par l'inoculation et par l'étude histologique des ganglions.

Le début, dans un de nos cas, a été nettement pulmonaire. Le fait paraît véritablement fréquent dans ce genre d'affection ; des 14 observations que rappelle Colrat dans sa thèse (1921), il en est au moins quatre dans lesquelles ce début paraît évident. On sait que Bunting et Yates (1917) font, de ces lymphadénies, une infection microbienne (*Coryne bacterium Hodgkini*), dont le début se fait dans les voies respiratoires ou digestives supérieures.

L'éruption prurigineuse, dans les deux cas, est apparue précocement. Dans l'un, elle suivit de près un traitement radiothérapique des adénopathies, sans que l'on puisse, comme dans l'observation de prurigo leucémique de Yorgen Schaumann, établir entre les deux faits un rapport absolu de cause à effet. Chez nos deux malades, l'éruption fut remarquablement superposable, encore que plus pure dans celui de l'observation II. Il s'agit de papules typiques de prurigo, avec processus vésiculeux particulièrement accusé au niveau des mains et des pieds. Dans l'observation I, en outre de l'éruption prurigineuse, on observe des lésions qui paraissent de pyodermites secondaires, mais ne sont pas sans grande analogie avec les poussées érythémato-bulleuses au cours de certaines dermatites polymorphes de Brocq. On sait que Nicolas et Favre ont déjà observé un fait semblable.

La formule hématologique a subi une évolution : dans un cas, l'hyperglobulie, dans l'autre, l'anémie légère du début, ont évolué vers une anémie progressive, jusqu'à atteindre 2.350.000 G. R. (Obs. I), quelques jours avant la mort. Aucune trace de régénération sanguine ; les hémato blastes ne nous ont pas paru particulièrement nombreux.

L'équilibre leucocytaire lui-même n'est pas resté fixe. Dans l'observation II, l'hyperleucocytose est allée s'atténuant de 17.000 à 10.000 ; dans l'observation I elle est passée de 79 000 à 94.000 au moment de la mort. C'est ici un chiffre de leucémie ; le plus élevé que l'on ait rencontré, semble-t-il, au cours de cette affection (Guggenheim : 90 000). Mais dans notre cas, comme dans celui de ce dernier auteur et celui de Harlow-Brooks, absence de cellules anormales. Cette même observation I indique, au début, une formule sanguine tout à fait anormale de mononucléose (85 o/o) qui cependant, dans la suite, tend à rentrer dans la règle (équilibre normal). A noter qu'il existe une éosinophilie variable et au total peu considérable. Ces faits sont à retenir. Peut-être, faut-il aller plus loin que ne le pense Favre, dans les possibilités évolutives de la formule sanguine au cours de ces états pathologiques, et ne pas l'enfermer strictement dans les limites cependant habituelles : aleucémie absolue, polynucléose et éosinophilie.

L'étiologie tuberculeuse, à laquelle tant d'auteurs ont voulu rattacher cette affection, peut aussi, semble-t-il, être écartée. Les antécédents familiaux et personnels sont muets à ce sujet ; l'intradermo-réaction, l'inoculation des ganglions et, dans un cas, du liquide pleural, furent négatives. Le malade de l'observation I eut même une déviation du complément à l'antigène de Besredka négative. Celui de l'observation II n'éprouva aucune amélioration du fait d'un traitement, il est vrai raccourci, au Géodyl, traitement, dont on sait les bienfaits dans les tuberculoses ganglionnaires. Enfin, la bacilloscopie des crachats fut négative.

L'étiologie syphilitique semble également pouvoir être rejetée. Rien dans les antécédents, aucune trace de spécificité ; la réaction de Bordet-Wassermann est au surplus négative.

Du point de vue histologique, il est intéressant de noter que dans les deux cas, l'éosinophilie manquait absolument, et que les cellules de Sternberg se trouvaient seulement à l'état d'ébauche. Les deux ganglions se présentaient en outre à un stade différent ; il est vrai que, à l'étude détaillée, ils n'en étaient pas moins comparables. Notons que dans les deux cas la charpente fibreuse est réduite à peu de chose, que la vascularisation ne paraît pas celle d'un processus inflammatoire, et que l'infiltrat granulomateux pénétre et dépasse nettement la capsule ganglionnaire.

Il est regrettable que nous n'ayons pu étudier les lésions histologiques de la peau et des viscères.

LA CHEILITE EXFOLIATIVE ET SON TRAITEMENT PAR LES RAYONS X

Par le Dr ROBERT ABIMÉLECH

À Constantinople-Péra.

L'exfoliation en lamelles de la partie rouge des lèvres, est une affection observée et étudiée déjà par les dermatologues les plus anciens. Ainsi Kaposi en fait mention dans ses œuvres. Bateman l'a décrite sous le nom de psoriasis labialis. Rayer avait étudié cette affection sous la dénomination de pityriasis des lèvres. Besnier la classe parmi les eczémas. Du reste les malades atteints de cheilite sont souvent séborrhéiques ou porteurs de lésions d'eczéma.

Les formes légères de cheilite échappent souvent à l'observation du médecin, les malades n'attachant pas trop d'importance à l'affection.

Les formes intenses de cheilite exfoliative sont tenaces, rebelles et fort gênantes pour les malades. On a vu le cancer venir se greffer sur les lésions de la cheilite.

La cheilite exfoliative essentielle débute par une desquamation de la semi-muqueuse des lèvres, desquamation qui se poursuit continuellement, d'où la dénomination de « desquamation persistante des lèvres » donnée par Brocq et Darier à cette affection.

La desquamation se fait en forme de petites lamelles plus ou moins adhérentes. Par la sécheresse de ces lamelles les lèvres se fendillent, suintent ou saignent.

Les malades éprouvent une tension, une brûlure au niveau des lèvres. Les rhagades provoquent des douleurs parfois pénibles. On peut voir le tableau se compliquer d'œdème ou d'inflammation du tissu sous-jacent.

L'affection se montre rebelle à n'importe quel traitement médicamenteux. L'action élective des Rayons X sur cette affection, se révéla à moi dans deux cas qui feront ici l'objet de ce travail.

Observation I. — Mlle A. M..., âgée de 37 ans m'est envoyée par un confrère le 20 février pour une affection des lèvres. Elle en souffre depuis plus de 6 mois, malgré l'application de diverses pommades prescrites par des spécialistes.

On constate sur la partie rouge des deux lèvres, lesquelles ne sont pas du tout augmentées de volume, de nombreuses petites lamelles épidermiques, les unes se laissant facilement enlever, les autres donnant lieu à une légère saignée. Les lèvres sont fissurées et des rhagades suinte un liquide séro-sanguinolent. Subjectivement l'affection est peu douloureuse; la malade ressent plutôt une sensation de brûlure et de picotement, le tout enfin gênant fort la malade en ce sens qu'elle se voit contrainte de se tenir à l'écart de la société.

La malade a eu avant 4-5 semaines une éruption aux mains qui a guéri par l'application d'une pommade dont elle ne connaît pas la teneur.

Actuellement toute la surface cutanée de la malade, son estomac ainsi que son système nerveux ne présentent rien d'anormal. Pas d'acné ni de séborrhée.

Je lui institue une série d'applications de Rayons X à savoir 4 heures dans l'espace de 6 jours avec filtre d'aluminium de 1 millimètre. La desquamation cesse de se produire dès la seconde semaine pour récidiver après trois semaines. Je répète le même dosage, cette fois-ci sans filtre. Depuis lors la guérison se maintient.

Observation II. — B. F..., âgée de 25 ans. Vient me consulter le 4 avril. Le tableau clinique se rapproche sensiblement du précédent, avec cette seule différence que cette dernière présentait des lésions de séborrhée au cuir chevelu et à la face. Deux séries de Rayons X de 4 heures chacune suffirent pour guérir la malade.

Comme déduction je dirai en résumé que :

I. — La cheilite exfoliative peut dans certains cas être d'une opiniâtreté telle, qu'elle cause le désespoir des malades et l'impatience du médecin. Le traitement médicamenteux, loin d'apporter la guérison, peut dans certains cas provoquer une irritation de la muqueuse.

II. — Vu l'action si éclatante des Rayons X sur cette affection, il serait juste d'avoir recours à eux plus souvent qu'on ne le fait.

BIBLIOGRAPHIE

E. BESNIER. — In *Pratique Dermatologique*.

CHALMERS and MAC DONALD. — *J. of Trop. med. a. hyg.*, t. 24, n° 26, 1921.

DARIER. — *Précis de Dermatologie*.

GASKILL. — *The J. of cutan. Diseases incl. syph.*, vol. XXXII, n° 6, 1914.

HISSINK. — *Nied. Derm. Ver.*, 1920, cité *Ztblt. für Hautkrankheiten*, Bd. III.

RÉACTIONS D'INTOLÉRANCE AUX ARSÉNOBENZÈNES CRISES NITRITOÏDES

par M. RENÉ GONIN, Chef de clinique.

(Travail de la clinique dermato-syphiligraphique de Lausanne. — Professeur Dind).

Les accidents dus à la thérapeutique arsenicale de la syphilis sont généralement divisés en deux groupes :

L'un comprend les accidents *indirectement* en rapport avec les arsénobenzols — réactions d'Herxheimer, neurorécidives, hépatorécidives, érythèmes et érythrodermies diverses —.

L'autre est constitué par les accidents *directement* en rapport avec les arsénobenzènes ; crise nitritoïde et apoplexie séreuse.

La *crise nitritoïde*, désignée ainsi par Milian (1) par analogie au tableau que donne l'inhalation du nitrite d'amyle, est un phénomène congestif immédiat, provoqué par l'injection endoveineuse d'arsénobenzol, elle survient « avec des doses minimales, comme avec des doses fortes, loin des doses toxiques du médicament (2) ».

D'après les auteurs, la crise nitritoïde s'observe chez 1 à 2 0/0 des syphilitiques traités, mais cette proportion varie beaucoup suivant la série d'arsénobenzol utilisée et suivant la catégorie des malades que l'on soigne.

Le tableau réalisé par une crise nitritoïde est toujours très angoissant, l'accident apparaît avec une telle brusquerie, avec des symptômes si alarmants, que malade et médecin, alors même qu'ils le prévoient, ont conscience d'un danger immédiat.

Le syphilitique qui fait une crise nitritoïde la fera vraisemblablement à la prochaine injection, réserve faite des mesures prises pour en éviter le retour.

Souvent précédée de troubles avertisseurs, se produisant au

(1) MILIAN. *Société de dermatologie*, 2 février 1911, p. 85.

(2) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921.

moment de l'injection — goût d'éther, odeur d'ail ou tout autre sensation particulière à chaque malade, — la crise nitritoïde est tantôt un accident contemporain de l'injection, lorsqu'elle est poussée *lentement*, tantôt se produisant peu après, lorsque l'injection est faite *rapidement*.

Brusquement le patient se sent mal, accuse des battements de cœur, des sueurs, entend son pouls résonner dans ses oreilles. Son visage se congestionne : légère d'abord la rougeur augmente, devient écarlate, les conjonctives s'injectent, les lèvres se gonflent, sur la peau se dessinent des placards érythémateux, la gêne respiratoire devient inquiétante. A la rougeur intense du visage, fait souvent suite un œdème localisé à la lèvre supérieure, occupant même la langue et la luvette, qui parfois deviennent énormes. En même temps s'installent un prurit généralisé, une petite toux sèche, la nausée et des efforts de vomissements.

Le pouls bat à 100-130 ; il survient alors des vomissements — bien souvent d'aliments récemment ingérés malgré la diète préventive ordonnée — le malade se sent très mal, a l'impression d'une mort imminente, fréquemment il perd connaissance.

Peu à peu ces symptômes régressent : la pâleur succède à la congestion, on constate une *chute de la pression cardiaque*. Le pouls ralentit, diminue d'amplitude et disparaît même pendant quelques secondes — cinq, dix, vingt parfois — puis réapparaît filiforme et rapidement mieux frappé.

Le malade, placé horizontalement, se sent revivre. Très fatigué il a l'impression d'avoir couru un grand danger. Au bout de 5, 10, 20, 30 minutes tout rentre dans l'ordre : la crise nitritoïde est passée.

Fréquemment des symptômes gastro-intestinaux se surajoutent aux symptômes généraux, déterminant ainsi un état semblable au mal de mer.

Dans d'autres cas — ce sont des exceptions — la syncope se produit d'emblée, sans phase congestive : c'est la crise syncopale d'emblée de Milian, caractérisée en outre par une évacuation intestinale séreuse, extrêmement impérieuse, qu'il faut immédiatement satisfaire. Certaines crises n'intéressent que les poumons, en y provoquant un œdème intense.

Les phénomènes se cantonnent parfois exclusivement au bras injecté qui devient alors subitement très rouge et énorme (3).

(3) MILIAN. Cours de dermato-syphiligraphie de l'Hôpital Saint-Louis.

Dans d'autres observations citées par Bargues (4), ces troubles nitritoïdes, pouvant se produire non seulement à la suite de l'injection intraveineuse, mais aussi après l'injection sous-cutanée de novarsénobenzol, ont pour caractéristiques d'être bénins, transitoires et localisés au domaine d'un territoire nerveux bien déterminé.

Généralement ils éclatent plusieurs heures après l'injection, sans manifestations autres de la crise nitritoïde classique, ils peuvent survenir à chaque injection ou être remplacés par une crise nitritoïde typique.

Fréquemment localisés dans le domaine du plexus brachial, ces troubles provoquent un œdème dorsal de la main, des douleurs articulaires, des parésies et des paralysies. On les rencontre rarement dans le domaine de l'hypoglosse et de la corde du tympan.

La crise nitritoïde offre, comme on le voit, des aspects très variés.

Citons un cas de crise nitritoïde intense produite dans les circonstances suivantes :

OBSERVATION I.

L. C. Homme de 30 ans, lues datant de 10 ans, traitée très irrégulièrement. Aucune séquelle de lues. Wa = + + +. La femme de ce malade présente des plaques muqueuses, avec Wa = + + +.

26 octobre 1920, néosalvarsan	0,30	} Injections très bien supportées. Traitement policlinique.
2 novembre 1920, néosalvarsan	0,30	
8 » » »	0,45	
13 » » »	0,60	
20 » » »	0,75	
27 » » »	0,90	

Le 5 décembre 1920, néosalvarsan, 0,90 ; sitôt l'injection endoveineuse faite, le patient devient cramois, étouffe et essaye d'arracher le col de sa chemise. Le malade, rapidement couché, n'a plus de pouls, ni de mouvements respiratoires, la face est livide, le nez pincé, les pupilles dilatées, sans réflexe lumineux, pas de réflexe patellaire, les membres sont flasques : le malade paraît mort. Cet état ne subit aucun changement pendant 5 à 6 minutes, temps pendant lequel nous avons fait des injections d'adrénaline, de caféine, de camphre, prati-

(4) BARGUES. Crises nitritoïdes localisées. *Bulletin Soc. franç. dermat. et syphil.*, 1921, p. 244.

qué la respiration artificielle, des inhalations d'oxygène et la percussion violente de la région précordiale ! Le poulx réapparaît d'abord indécis, intermittent, les pupilles se rétrécissent. A toute interruption de la respiration artificielle le poulx devient filant : 20 minutes après seulement, le malade respire d'une façon suivie et reprend connaissance. Pâle et abattu pendant plus d'une heure, il ne peut quitter l'hôpital que le lendemain.

Cette crise nitritoïde est remarquable par sa violence exceptionnelle, sa longue durée, par la suppression assez prolongée des fonctions respiratoires, par l'absence de réflexe lumineux : les nausées et les vomissements, pourtant classiques, firent défaut.

La pression artérielle, prise avant l'injection, accusait au Pachon 18-9 cm. de mercure, tombe pendant la crise à 5 cm., puis finalement l'aiguille oscillante ne bouge plus pour aucune pression. Le lendemain, le Pachon donnait 17-10 cm. de mercure.

Nous n'avons pas osé reprendre le traitement au néosalvarsan la semaine suivante, tant l'alerte avait été vive. Sur le conseil du Prof. Dind, la cure fut continuée par des injections de cyanure de mercure.

Les crises nitritoïdes n'ont pas toujours cette gravité : souvent le médecin est averti de l'imminence de cet accident par les sensations qu'accuse l'injecté : goût éthéré, salé, aliacé, odeur spéciale, salivation.

Il ne faut pourtant pas prendre les vomissements que présentent certains malades lors des premières injections pour des signes précurseurs de crises nitritoïdes certaines. Dans la crise nitritoïde, le vomissement est l'aboutissant d'un ensemble de symptômes généralement identiques : vertiges, constriction thoracique, violente douleur épigastrique s'irradiant dans le dos et les lombes, sensations nauséuses, pâleur intense et ralentissement du poulx. Ces phénomènes mis en évidence par Gastou (5), rappellent ceux que produit une indigestion, mais sont ici fugitifs.

La crise nitridoïde de Milian est le type le mieux connu des réactions d'intolérance aux arsénobenzols, mais à en croire les publications récentes (6), ces réactions d'intolérance sont protéiformes, leur description clinique complète ne semble pas encore

(5) GASTOU. Les accidents des arsénobenzols, leurs causes, les moyens de les éviter et de les combattre d'après les conceptions actuelles, *Bulletin médical*, 30 octobre 1920, p. 270.

(6) FLANDIN et TZANCK. *Bullet. Soc. Dermat. et Syphil.*, 1921, p. 469.

FLANDIN, TZANCK et ROBERTI. *Bullet. Soc. méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 1403.

réalisée. Cette manière de voir est confirmée par les nombreuses variétés de crises nitritoïdes connues.

Milian (7), à lui seul, décrit déjà : la crise vulgaire, la crise syn-
copale d'emblée, la crise blanche, la crise hémorragique, la
crise asthmatiforme, la crise brachiale et la crise de sialorrhée
sanglante.

La pathogénie des accidents d'intolérance si diversement
interprétée, milite en faveur de la pluralité des types réactionnels.

Pour Milian (8), les crises nitritoïdes relèvent de *l'insuffisante
alcalinité des humeurs* d'une part (constitution humorale) et de
l'insuffisance surrénale d'autre part (constitution ectasophile) et
non pas de l'anaphylaxie.

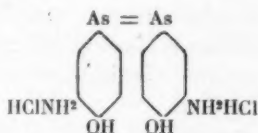
L'arsénobenzol peut être employé sous trois formes :

le 606 initial (sel acide) ;

le sel sodique ;

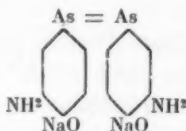
et le 914 ou novarsénobenzol.

Le 606 initial, dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol,
est un violent dilatateur. Le nombre des malades injectés, même
très lentement, avec des solutions diluées de ce sel, présentant
néanmoins des crises nitritoïdes, atteindrait pour Milian au
80 o/o des sujets traités.



606 initial

Par contre le sel sodique, autrement dit le 606 initial traité et
neutralisé par la soude, n'en provoquerait plus que chez 10 o/o
des malades.



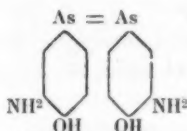
(7) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, jan-
vier 1921, p. 31-43 (tirage à part).

(8) MILIAN. *Société médicale des Hôpitaux*, 1921, p. 15.

Sel disodique bien toléré

Lorsque la neutralisation du 6o6 initial est imparfaite, les accidents nitritoïdes s'observent presque dans tous les cas : alcalinisé suffisamment pour obtenir une solution tout à fait limpide, ce même produit devient absolument inoffensif.

La nocivité du sel sodique ne provient pas directement de l'absence d'alcalinité de la solution, mais bien des produits intermédiaires désignés par Milian (9) sous le nom de « para 6o6 ». Le plus important d'entre eux est *le sel monosodique du 6o6 initial*.



Sel monosodique éminemment générateur des crises nitritoïdes.

Avec le 914 ou novarsénobenzol, produit tout à fait neutre, les crises nitritoïdes sont peu intenses. Leur fréquence comparée à celles des précédents sels s'observe dans le 5 o/o des cas.

Pour Milian (10), la crise nitritoïde s'explique par une constitution humorale, favorisant la décomposition du produit employé en « para 6o6 » et par une constitution anatomo-physiologique favorisant la vaso-dilatation.

Dès 1913, poursuivant son idée que l'insuffisante alcalinisation du salvarsan provoque la formation des produits du type para 6o6, Milian (11) eut l'idée de rechercher si le milieu sanguin insuffisamment alcalin, ou même acide, aboutissait au même résultat. Théoriquement, chez les hypoalcalins, la décomposition du sel sodique devait s'effectuer plus facilement, tout comme la neutralisation du sel acide devait se produire avec plus de difficulté dans le sang.

Cette conception paraissait d'autant plus admissible, que l'injection endoveineuse de soude diluée enraye rapidement les crises nitritoïdes et que la solution aqueuse de néosalvarsan,

(9) MILIAN. Les morts du 6o6. *Paris médical*, mars 1912.

(10) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921, p. 10 (tirage à part).

(11) MILIAN. *Bullet. Soc. de Dermatologie*, novembre 1913, p. 443.

non modifiée par l'addition de soude, est précipitée par l'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué.

Gautrelet (12), étudiant en 1903 l'alcalinité des humeurs, effectua en 1913, à l'Hôpital de la Charité, le dosage de l'alcalinité du sang chez les malades injectés que lui adressait Milian.

Contrairement à ce qu'on croit communément, le sang est un liquide à fonction chimique acide, détenant son acidité de l'acide carbonique qui résulte de la combustion des tissus, de produits acides de désassimilation, acide phosphorique, sulfurique, lactique, de matières albuminoïdes agissant comme acides faibles, sérum, albumine, globuline et même de l'hémoglobine (Milian) (13).

Puisque dans le sang il y a de l'acide carbonique libre, c'est que toutes les bases sont saturées, le sang est donc acide, bien que sa réaction au tournesol soit alcaline ; mais cette alcalinité du sang n'est qu'apparente.

Ce phénomène, désigné sous le nom d'*hydrolyse*, — du reste très fréquent dans bon nombre des liquides de l'organisme — est énoncé ainsi par Henri (14) : « C'est le phénomène qui fait « qu'une solution d'un sel *acide très faible*, offre une réaction « alcaline ; et inversement qu'une solution de sel de base très « faible présente une réaction acide. »

Le sang étant acide, n'est pas un milieu favorable à la conservation intégrale de la molécule salvarsanique, cette particularité sera d'autant plus marquée que le sang sera plus acide. Cette acidité n'est appréciable que par des procédés électrolytiques compliqués. Gautrelet étudia les variations d'alcalinité apparente, puisque les méthodes usuelles d'appréciation donnent au sang une réaction alcaline.

Les analyses effectuées par cet auteur ne portent pas sur des variations d'acidité, mais bien sur des variations d'*alcalinité apparente* ; les chiffres cités indiquent en milligrammes de soude, l'alcalinité apparente de 100 centimètres cubes de sang. Chez les sujets dits « tolérants parfaits » l'alcalinité apparente oscille entre 266 et 212 avec une prédominance très marquée pour 212.

(12) GAUTRELET. *Les pigments respiratoires et leurs rapports avec l'alcalinité du milieu intérieur*. Thèse de doctorat ès sciences, 1903.

(13) MILIAN. La crise nitroïde. *Annales des maladies vénériennes*, 1921, p. 12 (tirage à part).

(14) V. HENRI. La dissociation électrolytique et la mesure de l'alcalinité du sang. *Revue générale des Sciences*, 15 avril 1902.

Dans la zone moyenne de 212 à 200, la proportion d'intolérance est très faible, mais par contre les sujets dont le sang a présenté une alcalinité apparente comprise entre 159 à 186 sont pour ainsi dire des « grands intolérants. »

L'acidité sanguine, étant modifiée dans la période digestive ou post-digestive directe, expliquerait pour Milian le rôle favorable de la diète dans la tolérance immédiate néosalvarsanique.

C'est un fait d'expérience que les sujets injectés à jeun supportent généralement très bien le médicament.

Combien n'avons-nous pas vu de syphilitiques assurant être à jeun, mais supportant mal l'injection, rendre les aliments les plus divers ingérés depuis peu de temps. Outre la diète au jour de l'injection, Milian (15) recommande pendant la cure l'administration d'alcalins et une alimentation très simple excluant les acides.

Si « *la constitution humorale du sujet* » est pour Milian (16), l'une des causes de la crise nitritoïde, l'autre cause est réalisée par une constitution anatomo-physiologique favorisant la vasodilatation : « *la constitution ectasophile.* »

Nous savons que, dans les conditions normales, le tonus général des vaisseaux est sous la dépendance de deux facteurs principaux, le système nerveux sympathique d'une part et la sécrétion surrénale d'autre part.

Milian rappelle à ce sujet l'expérience ancienne classique de Claude Bernard sur la section du sympathique cervical du lapin. Cette section réalise la vaso-dilatation générale de toute l'oreille du côté correspondant, tandis que l'excitation électrique de l'extrémité périphérique du nerf coupé ramène le tout à l'état normal. Les nerfs vasculaires vaso-moteurs, vaso-constricteurs, possèdent un tonus normal, et à l'aide des méthodes physiologiques connues, on a pu établir la topographie des nerfs vaso-constricteurs, l'origine ainsi que le trajet des influx nerveux qui maintiennent la tonicité du système artériel. Le sympathique cervical contient les vaso-constricteurs des diverses parties de la tête; le sympathique thoracique, les vaso-constricteurs des viscères abdominaux; les nerfs issus du plexus brachial, lombaire, sacré, contiennent des vaso-constricteurs des membres; les nerfs inter-

(15) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921, p. 18 (tirage à part).

(16) MILIAN. *Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1913, p. 436.

costaux des vaso-constricteurs des parois thoraciques et abdominales (Arthus) (17).

D'autre part, l'application d'une quantité minime d'adrénaline sur une muqueuse en amène immédiatement l'ischémie, cette substance, employée de cette façon, a donc une action vaso-constrictive considérable.

On constate cependant une certaine indépendance dans l'action vaso-constrictive du système nerveux sympathique et de la sécrétion surrénale.

Pour Milian (18), les phénomènes vaso-dilatateurs qui surviennent chez les intolérants aux doses thérapeutiques d'arsénobenzol, ont pour cause des troubles des deux fonctions : nerveuse sympathique et surrénale. Cette sensibilité spéciale aux arsénos ne se rencontre pas au hasard, mais bien dans la grande majorité des cas, chez les mêmes sujets, pour les mêmes doses, quel que soit le temps écoulé entre deux injections.

Les troubles du *système nerveux sympathique* chez les intolérants sont démontrés par l'existence de crises nitritoïdes localisées à un territoire nerveux déterminé (plexus brachial, corde du tympan, etc.) ; ils auraient pour cause une altération nerveuse locale.

Dans ces cas, les choses se passent comme si l'arsénobenzol étant « électivement sympathicotrope pouvait inhiber la fonction nerveuse vaso-constrictive quand le nerf est altéré, tandis qu'il est impuissant quand le nerf possède toutes ses ressources ou peut suppléer par l'abondance de ses fibres saines aux fibres déficientes. (19) ».

Les troubles des fonctions surrénales sont mis en évidence par l'extraordinaire asthénie qui frappe les intolérants, la baisse considérable de la tension artérielle, la présence de la ligne blanche de Sergent, les vomissements, la diarrhée, la tolérance inusitée à l'adrénaline, symptômes qui se retrouvent chez les addisoniens et chez les animaux privés expérimentalement de leurs capsules surrénales.

De l'exposé de cette constitution anatomo-physiologique favo-

(17) ARTHUS. *Précis de physiologie*, 1912, p. 130.

(18) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921, p. 20 (tirage à part).

(19) MILIAN. La crise nitritoïde. *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921, p. 27 (tirage à part).

risant l'ectasophilie, découle le traitement médicamenteux et curateur de la crise nitritoïde, tel que l'a institué Milian.

Pour cet auteur, l'adrénaline est le médicament de choix. En 1913 déjà, l'article « L'adrénaline antagoniste du salvarsan » (20) et de nombreuses autres publications plus récentes le démontrent.

Ainsi, l'administration de l'adrénaline à dose suffisante, empêche à coup sûr l'apparition des accidents dus à la médication arsénicale chez les ectasophiles.

A titre préventif de la crise nitritoïde, chez les intolérants, l'injection d'adrénaline doit être faite 10 minutes avant l'injection intraveineuse d'arsénobenzol. Quelques minutes après l'injection d'adrénaline le malade pâlit, fait sa « leuco-réaction », indice de l'activité du médicament injecté et de la sensibilité du sujet. Le patient n'accuse d'ailleurs aucun malaise : il éprouve même du bien-être.

La dose d'adrénaline à employer est au minimum de 1 milligramme. L'injection doit être intra-musculaire pour éviter une absorption et une élimination trop rapides. L'injection produit la sensation d'un coup violent dans la fesse — le lieu d'élection — et laisse une gêne qui persiste 1 jour ou 2 ; pour parer à cet inconvénient, on ajoute à la solution d'adrénaline 0,5 à 1 centigramme de stovaine.

On recommande aussi l'injection intra-musculaire d'un milligramme d'adrénaline associée à une injection sous-cutanée d'un 1/2 milligramme.

Toujours d'après Milian (21), un autre mode d'administration d'adrénaline à titre préventif consiste, 1 heure avant l'injection, à introduire par voie buccale 1 à 2 milligrammes de solution d'adrénaline à 1 : 1000.

L'administration *systématique* d'adrénaline avant l'injection de néosalvarsan est vivement combattue par Milian (22). Il serait en effet agréable de pouvoir garantir le malade contre toute complication ; mais « c'est se priver des moyens d'information qu'il faut mettre en œuvre pour dépister l'intolérance et proportionner les doses à la capacité réactionnelle du sujet, c'est s'exposer à atteindre une dose trop forte de néosalvarsan, contre laquelle une nou-

(20) MILIAN. *Bullet. Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1913, p. 436.

(21) MILIAN. *Paris médical*, 2 février 1918.

(22) MILIAN. La question des arsénobenzols, *Paris médical*, 5 avril 1919, p. 269.

velle administration d'adrénaline sera impuissante à juguler les accidents graves » (23).

A titre curatif de la crise nitritoïde (24) il faut agir vite, dès l'apparition de la crise, c'est-à-dire quand le pouls s'accélère et que les conjonctives s'injectent, et ne pas attendre les plaintes du malade.

On doit donc avoir à portée de main tout l'appareil nécessaire pour injecter dans les muscles de la fesse, ou de la face externe de la cuisse, 1 1/2 milligramme « d'adrénaline éprouvée », puis « recommandation essentielle », remplir sa seringue de 3 ou 4 cm³ d'eau physiologique, de manière à rincer la seringue de l'adrénaline qui reste aux parois — on a ainsi dans sa seringue une solution contenant environ 1/10 de milligramme d'adrénaline — cette solution, « cette rinçure », est injectée doucement et par fractions dans les veines.

Nous reviendrons plus loin sur la valeur pratique de cette médication prophylactique et curative.

Pour Juster (25) la crise nitritoïde serait une crise vagotonique.

Partant de l'action excitante élective du nitrite d'amyle sur le système para-sympathique (vague), cet auteur conclut que « le 914 doit agir comme un excitant du système para-sympathique et un inhibiteur du système sympathique » puisque la crise nitritoïde offre un tableau clinique identique à celui obtenu par inhalation du nitrite d'amyle.

Tous les phénomènes que l'on observe dans la crise nitritoïde type, seraient dus à l'excitation du vague avec paralysie du sympathique.

Cette conception est basée sur l'observation du *réflexe oculo-cardiaque*, pris immédiatement avant l'injection intraveineuse. Chez tous les intolérants au 914, le réflexe s'est montré extrêmement positif, la compression des globes oculaires ayant provoqué un ralentissement du pouls au moins égal au 1/3 du nombre habituel des pulsations par minute.

« Si la recherche du réflexe oculo-cardiaque donne un résultat

(23) MILIAN. La question des arsénobenzols. *Paris médical*, 5 avril 1919, p. 270.

(24) MILIAN. *Presse médicale*, du 13 août 1921.

(25) JUSTER. Le facteur sympathique de la crise nitritoïde, crise vagotonique. *Bullet. Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, avril 1922, p. 168.

très positif, il faut considérer le malade comme susceptible de faire une crise nitritoïde grave et par suite le traiter à l'avance. »

La thérapeutique prophylactique de Juster consiste à prendre à côté du traitement préventif à l'adrénaline (inhibiteur du vague et excitant du sympathique) au moins trois pilules à la belladone par jour (pilules dites de Trousseau) comme traitement de fond des vagotoniques.

Jeanselme et Pomaret (26) considèrent la crise nitritoïde et ses dérivés comme un « choc phénolique » parce que ces accidents ont été reproduits par eux expérimentalement chez le chien par l'injection intraveineuse de trinitrophénol, de phénol ordinaire.

L'importance du facteur « acidité sanguine » s'explique pour eux, par le fait que le sang est simultanément basique par les bicarbonates et acide par les acides libres. Le milieu sanguin se comporte d'une part par ses acides comme activant des fonctions phénoliques des arsénobenzènes — d'où résulte la précipitation intravasculaire du complexe protéino-arsénophénolique — et d'autre part il agit par ses réserves alcalines comme agent solubilisant du précipité complexe initialement formé. La floculation de ce complexe d'absorption protéino-arsénophénolique dont la formation est sous la dépendance des fonctions phénoliques (OH), des arsénos et de l'acidité du milieu réactionnel est du même ordre que la précipitation des albumines par le réactif d'Esbach (solution d'acide picrique — ou trinitrophénol — et d'acide citrique.)

De ceci résulte que dans un sang à réserve alcaline normale « la perturbation protéinique initiale lors de l'injection », perturbation caractérisée par une floculation, sera immédiatement annihilée par la solubilisation du précipité formé et l'injection ne sera suivie d'aucun trouble physiologique visible. Si, au contraire, l'acidité sanguine est accentuée, la précipitation intravasculaire du complexe protéino-arsénophénolique sera importante et relativement stable (à cause du manque de réserve alcaline) ce qui provoque les phénomènes d'intolérance.

Ainsi comprise, la crise nitritoïde ne saurait être due pour Pomaret, à des phénomènes chimico-toxiques imputables à l'arsenic ou à la molécule arsénobenzène. Cette crise apparaît comme le résultat d'un processus physique : tout se ramène

(26) JEANSELME et POMARET. Recherches expérimentales sur le « choc » par les corps phénoliques (trinitrophénoï, arséno et novarsénobenzènes). *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 26 juillet 1921.

ainsi à une précipitation du type colloïdal avec micelles plus ou moins floclées, suivant le degré de l'acidité du milieu sanguin et de la rapidité de l'injection.

Ces chocs dits phénoliques ne s'observent plus lorsque la réserve alcaline du sang est normale, car « la phénolicité est inhibée par les alcalins, donc non précipitante » (27).

Pomaret (28), comme Milian, considère les intolérants aux arsénobenzènes comme des hypoalcalins humoraux. Cette conception résulte de ses recherches concernant le choc par les arsénos chez le chien. Pomaret enregistre comme test capital du choc les chutes de la pression sanguine, car comme il le remarque lors d'une communication à l'Académie de médecine : « dans la crise nitritoïde, comme dans toutes les crises vasculosanguines consécutives à un choc, il n'est qu'un symptôme majeur que puisse enregistrer et étudier avec précision le physiologiste, c'est la baisse de la pression sanguine (phénomène capital et constant, qui domine tous les autres, A. Lumière) » (29).

Les recherches de Desaux (30), Bauxis-Lagrange, Boutelier et Barbier, ainsi que celles de Pomaret et Blamoutier (31) prouvent que certains intolérants faisant des *érythrodermies post arsenicales* sont des acidosiques.

L'acidose, constatée par la présence d'acétone — corps décelé par la réaction d'Imbert (32) et Bonnamour — résulterait-elle de la fonction protéolytique du foie et provoquerait-elle la diminution de la réserve alcaline de l'organisme, facilitant ainsi l'éclosion d'accidents d'intolérance? Autant de questions qui, une fois résolues, auront leur application dans la conduite du traitement de la syphilis par les arsénos. Or, la réserve alcaline est variable d'un moment à l'autre (Pomaret) (31). La recherche de l'acidose, comme moyen de déceler les intolérances, perd ainsi beaucoup de son intérêt pratique.

(27 et 28) POMARET. Qu'est-ce que la crise nitritoïde. *La Médecine*, novembre 1921, p. 107 et 108.

(29) POMARET. *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 26 juillet 1921.

(30) DESAUX, BAUXIS-LAGRANGE, BOUTELIER et BARBIER. L'acétonurie au cours des érythrodermies exfoliantes post-arsenicales. *Bul. Soc. Dermat. et Syph.*, 1921, p. 337.

(31) POMARET et BLAMOUTIER. Recherches sur l'acidose au cours des érythrodermies post-arsenicales. *Bullet. Soc. Dermat. et Syphil.*, 1922, p. 115.

(32) Réaction d'IMBERT ; voir AGASSE-LAFONT. *Applications pratiques du laboratoire à la clinique*, 3^e édition, page 808.

Depuis le début de janvier 1922, la réaction d'Imbert se fait systématiquement chez la plupart des malades du service et de la polyclinique du Professeur Dind. Il résulte jusqu'à présent, de nos recherches que la réaction d'Imbert est loin d'avoir la valeur pratique qu'on en attendait.

Cette réaction effectuée dans l'urine et dans le sérum sanguin, désalbuminé par l'addition d'une quantité égale d'acide trichloracétique à 20 o/o, ne s'est pas montrée positive dans les cas d'érythrodermies où nous l'avons faite, pas plus que dans les nombreux cas d'érythèmes scarlatiniformes post-arsénobenzoliques ou dans les accidents d'intolérance du type de la crise nitritoïde.

Les phénomènes d'intolérance du type nitritoïde constituent ce que Widal (33), Abrami et Brissaud appellent des chocs, des « *clases* » provoqués par l'agrégation ou la désagrégation de complexes colloïdaux.

Sicard et Paraf (34) admettent que ces chocs d'ordre *colloïdo-clasique* provoqués dans les humeurs de certains sujets par l'injection de néosalvarsan, sont assimilables aux *chocs protéiques et anaphylactiques sériques*.

La manière de voir de Sicard et Paraf doit nous paraître de prime abord peu admissible, le choc anaphylactique, par définition même de Richet, ne pouvant survenir qu'après sensibilisation première de l'organisme.

Le professeur Arthus n'enseigne-t-il pas que l'anaphylaxie est la sensibilisation d'un organisme animal vis-à-vis d'une substance. Dès lors un accident tel que la crise nitritoïde ne peut être, à proprement parler, un phénomène anaphylactique puisqu'il peut se produire à la *première* injection de néosalvarsan, le malade n'ayant pas été sensibilisé par des injections antérieures salvarsaniques.

Si nous nous en rapportons aux conceptions de Widal (35), nous apprenons cependant, qu'en dehors de toute sensibilisation

(33) WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. *Presse médicale*, 3 avril 1920 et 5 mars 1921.

(34) SICARD et PARAF. *Bul. Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 janvier 1921, p. 13.

(35) WIDAL, *loc. cit.* *Bul. Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 janvier 1921, p. 12.

préalable, une albumine hétérogène peut provoquer un choc à la première injection : c'est le choc protéique assimilable au choc anaphylactique, avec cette différence essentielle que « pour produire presque à coup sûr en injection première les accidents du choc, il faut que l'albumine hétérogène soit inoculée à dose importante ou injectée en pleine circulation par voie intraveineuse, tandis que chez l'animal sensibilisé une dose minime peu suffire à déclancher un choc parfois mortel. »

En 1914, déjà Vidal (36), Abrami, Joltrain et Brissaud élargissent cette remarque et montrent que même en injection première, certaines substances cristalloïdes, introduites dans les veines, et en particulier l'arsénobenzol, peuvent produire des chocs identiques aux chocs protéiques et anaphylactiques.

En 1911, Ravaut (37) et Weissenbach, ont déjà fait la remarque que chez des sujets soumis à des injections d'arsénobenzol, on peut observer des phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique.

D'après les travaux récents de Kopaczewski (38), le choc anaphylactique aurait pour base une rupture d'équilibre colloïdal, représentée par une floculation complexe intra-vasculaire des micelles colloïdales du sérum.

Cette genèse des accidents consécutifs à l'injection d'arsénobenzol paraît, d'après Cheinisse (39), d'autant plus plausible que l'on a observé dans ce choc la présence de flocules dans les poumons, le cœur et les vaisseaux (Fleig).

Cette floculation admise par Jeanselme et Pomaret (40) et conditionnée par l'état acide ou alcalin du sang, expliquerait l'importance que Milian a reconnue en 1913 déjà au facteur « acidité sanguine ».

Quoi qu'il en soit, l'hyposulfite de soude préconisé par

(36) VIDAL, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN. Les réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire; la crise hémoclasique initiale. *Bullet. et Mém. de la Soc. des Hôpitaux*, séance du 13 février 1914.

(37) RAVAUT et WEISSENBACH. Phénomène d'intolérance rappelant le choc anaphylactique, observé chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. *Gazette des Hôp.*, 14 fév. 1911.

(38) KOPACZEWSKI. L'antianaphylaxie. *Annales de Médecine*, 1920, VIII, 4.

(39) CHEINISSE. Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. *Presse médicale*, 1921, n° 51, p. 506.

(40) JEANSELME et POMARET. Etude expérimentale des « phénomènes de choc » produits par les arsénos et les novarsénobenzènes. *Annales de médecine*, t. X, n° 6, décembre 1921, p. 476.

Ravaut (41) contre les accidents d'intolérance, devrait son succès à ses propriétés antiflocculantes (Kopaczewski) (42). Sicard et Paraf (43) emploient dans le même but le carbonate de soude en injections intraveineuses, directement avant l'injection d'arsénobenzol. La quantité de carbonate de soude ainsi employée est généralement de 0.60 à 0.75 gr. dissous dans 30 cm³ d'eau physiologique.

En pratique, la solution de carbonate de soude, répartie dans deux seringues de 20 cm³ au moment de l'emploi, est injectée endoveineusement. Par la même aiguille, laissée en place, la solution de néosalvarsan est immédiatement introduite, « dès lors aucun phénomène réactionnel immédiat ou éloigné ne se produit » (Sicard et Paraf) (43).

Chez certains malades, d'une sensibilité particulière, la dose de carbonate de soude a été élevée jusqu'à 3 ou 4 gr. dans 100 à 120 cm³ d'eau distillée ou d'eau chlorurée sodique hypertonique. Le même auteur a employé aussi le chlorure de calcium à la dose de 1 à 2 grammes de chlorure calcique pour 40 à 80 cm³ d'eau distillée. Ces solutions, même celles de chlorure de calcium, sont parfaitement supportées.

Un procédé plus simple encore, consisterait à faire ingérer à jeun du bicarbonate de soude. Ce sel est donné à la dose forte de 10 à 15 grammes en une seule fois, quinze minutes environ avant l'injection novarsenicale (Sicard et Paraf) (44).

Nous n'avons aucune expérience personnelle de ces traitements prophylactiques au chlorure de calcium, à l'hyposulfite ou au carbonate de soude, par contre nous avons employé dans quelques cas, le bicarbonate de soude, selon la méthode de Sicard et Paraf.

Sicard (45), Paraf et Forestier, poursuivant leurs recherches sur les différents procédés pouvant permettre d'empêcher l'éclosion

(41) P. RAVAUT. L'importance des traitements internes en dermatologie : l'emploi du cacodylate de soude à hautes doses et de l'hyposulfite de soude. *Presse médicale*, 28 janv. 1920.

(42) KOPACZEWSKI : *loc. cit.*, CHEINISSE. *Presse médicale* du 23 juin 1921, p. 506.

(43) SICARD et PARAF. Anticollœidoclasie novarsenicale par carbonate de soude intraveineuse. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 14 janv. 1921, p. 14.

(44) SICARD et PARAF : Anticollœidoclasie sérique par le carbonate de soude intraveineux. *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 28 janv. 1921, p. 64.

(45) SICARD, PARAF et FORESTIER. Anticlasie novarsenicale par topophylaxie. *Bul. méd. des Hôp.*, n° 18, 1921, p. 775.

du choc chez les sujets prédisposés aux accidents d'intolérance aux arsénobenzols, considérant que certaines crises nitritoïdes sont liées à une crise colloïdoclasique, proposent un nouveau traitement préventif de la crise nitritoïde générale : « l'anticlasie novarsenicale par topophylaxie ».

Le rapprochement des accidents nitritoïdiques d'intolérance d'avec la crise colloïdoclasique s'est imposé depuis les travaux de Widal, mais il ne saurait être confirmé que par de nombreuses recherches de laboratoire.

Flandin (46), Tzanck et Roberti ont constaté des crises hémoclasiques nettes chez certains sujets au moment de la crise nitritoïde (inversion de la formule leucocytaire, leucopénie, raréfaction de plaquettes sanguines, diminution de la teneur du sérum en complément), ils ont aussi observé des crises nitritoïde nettes sans le syndrome sanguin de la crise hémoclasique et même des crises hémoclasiques nettes en l'absence de toute manifestation clinique d'intolérance au néosalvarsan.

Partant de l'idée qu'une crise hémoclasique localisée immuniserait contre l'hémoclasie généralisée, Sicard, Paraf et Forestier, provoquent un choc régional à l'aide du médicament hémoclasique responsable, le néosalvarsan. Ce procédé « topophylactique » consiste à bloquer l'injection intraveineuse novarsenicale dans un segment du membre, bras ou jambe, à l'aide d'un lien en caoutchouc placé à la racine de celui-ci, pour y arrêter la circulation sanguine.

Dans ce segment veineux, isolé de la circulation générale, on injecte la solution de néosalvarsan ; la mise en contact du médicament et de la colonne sanguine immobilisée doit durer environ cinq à six minutes.

Ce temps écoulé on desserre le lien lentement et progressivement par à-coups successifs. Ce moyen dit « anticlasie arsenicale par topophylaxie », supprimerait le choc nitritoïde.

La quantité maximum de néosalvarsan ainsi injectée par Sicard n'a jamais dépassé 0,30 gr. ; elle n'a pas causé de phénomènes locaux, réserve faite parfois d'une rougeur cutanée diffuse, apparaissant au niveau de la région sous-jacente au lien, rougeur qui tranche sur la teinte asphyxique occasionnée par l'arrêt momen-

(46) FLANDRIN, TZANCK et ROBERTI. *Bullet. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, n° 30, 1921, p. 1403.

tané de la circulation. Flandin, Tzanck et Roberti, appliquant la méthode de Sicard, ont vu dans deux cas « au lieu de la crise nitritoïde, se produire une urticaire localisée au membre injecté et nettement limitée par le lien compresseur » (47).

Ces mêmes auteurs expliquent de deux façons le mécanisme de la désensibilisation dans la méthode de Sicard : ou bien le lien compresseur ne permet qu'une absorption minime de néosalvar-san, suffisante pour désensibiliser le malade contre l'action de la dose totale entraînée dans toute la circulation une fois le lien relâché, ou bien il se produit des modifications humorales locales, provoquées par le contact du sang avec l'arsénobenzol, modifications neutralisant rapidement l'action nocive de ce corps. La première hypothèse leur paraît peu vraisemblable à cause des échecs des essais de désensibilisation aux arsénobenzènes en partant de doses minimales injectées avant la dose thérapeutique.

Se basant en outre sur l'incoagulabilité sanguine au contact des arsénobenzènes *in vivo* (48) et *in vitro* (49), Flandin, Tzanck et Roberti ont substitué à la neutralisation *in vivo* des propriétés agressives des arsénobenzènes une neutralisation *in vitro*, permettant de réaliser hors de l'organisme l'action obtenue dans la topophylaxie.

Cette méthode expérimentée dès le mois de juin 1921 dans le service du Dr Darier, à l'hôpital Saint-Louis, est dite « *exohémophylactique*. »

Elle consiste à « aspirer dans une seringue en verre de 10 cm³ contenant la dose à injecter de novarsénobenzol diluée dans 1 cm³ d'eau distillée, la quantité de sang nécessaire pour la remplir, attendre 5 à 10 minutes puis, sans changer l'aiguille de place, réinjecter le mélange au malade » (50).

Ce procédé reposant sur l'incoagulabilité sanguine *in vitro* par les arsénobenzènes, étudiée par Tzanck, aurait comme avantage sur la topophylaxie, d'éviter la gêne et la douleur locale provoquée par le lien constricteur et de permettre, au premier signe

(47) FLANDIN, TZANCK et ROBERTI, *Bul. et mém. Soc. méd. des Hôpitaux*, n° 30, 1921, p. 1404.

(48) FLANDIN et TZANCK. Incoagulabilité sanguine *in vivo* par les arsénobenzènes, *Soc. de Biologie*, 22 janv. 1921.

(49) TZANCK. Incoagulabilité sanguine *in vitro* par les arsénobenzènes, *Soc. de Biologie*, 22 janvier 1921.

(50) FLANDIN, TZANCK et ROBERTI. *Bulletin et mém. Société médicale des Hôpitaux*, n° 30, 1921, p. 1405.

d'intolérance, d'arrêter l'injection qui doit toujours être poussée très lentement.

Au point de vue pratique, retenons que le seul fait d'aspirer le sang dans la seringue contenant la solution de néosalvarsan préalablement préparée ne suffit pas, il est indispensable d'attendre au moins cinq minutes avant de réinjecter le tout. Un contact prolongé du sang et de l'arsénobenzol paraît être le facteur essentiel du succès dans cette méthode. Laisser l'aiguille dans la veine du malade pendant les cinq à dix minutes que nécessite le mélange n'est pas indispensable, le mélange pouvant être injecté soit par la même aiguille — alors laissée en place — soit dans une autre veine. Par leur procédé d'exo-hémophylaxie, Flandin (51) et Tzanck, ont fréquemment, mais pas toujours, observé la disparition des accidents d'intolérance aux arsénobenzènes; ils ont en outre remarqué que parfois la désensibilisation a persisté après une, deux ou trois injections ainsi pratiquées, pendant, dans ce cas, cette technique prophylactique superflue.

La qualité du produit injecté compte pour beaucoup dans la genèse des accidents dus à la thérapeutique arsenicale. Restreignant nos considérations au sel neutre, néosalvarsan, novarsénobenzol, nous distinguerons deux catégories de produits toxiques, l'un constitué par des *arsénos reconnus mauvais à première vue*, l'autre comprenant les *arsénos de bonne apparence*, mais dont la nocivité est mise en évidence seulement une fois l'injection faite.

Est reconnu mauvais, à première vue, le néosalvarsan devenu brunâtre ou brun rougeâtre, alors qu'il est normalement jaune ou jaunâtre. La cause la plus fréquente de ces modifications est une fêlure de l'ampoule d'où résulte l'oxydation du produit devenu alors éminemment générateur des crises nitritoïdes. Il faut également rejeter toute solution qui n'est pas absolument limpide et qui présente la moindre opalescence (Milian) (52).

Il faut de plus soumettre la couleur de la poudre à l'épreuve du temps, ce qui demande une surveillance de trois semaines et conserver les ampoules à une température de moins de 38° (Vernes) (53).

D'autres fois, c'est avec des arsénos de bonne apparence que

(51) FLANDIN et TZANCK. *Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1921, p. 470.

(52) MILIAN. *Presse médicale*, du 13 août 1921.

(53 et 54) VERNES. *Atlas de syphilimétrie*, 1920, p. 81.

On observe des crises nitritoïdes, ayant comme particularité de se reproduire non seulement chez le même malade, mais chez bon nombre de malades recevant cette dose d'arséno. Dans ce cas, l'examen des ampoules apprendra souvent qu'elles portent le même numéro, appartenant donc à une série spécialement nitritoïdogène. « Les fabrications des arsénos en série sont loin de fournir des produits identiques » (Vernes).

Depuis longtemps on connaît l'existence de séries toxiques ; Milian (55), qui le dernier l'a reconnue, s'exprime ainsi dans la *Presse médicale* :

« J'ai longtemps hésité à reconnaître qu'il existait des lots de 914 nitritoïdogènes. . . . Il me paraît, après de nombreuses expériences, avec le même lot sur des sujets divers, observés longtemps au point de vue de leur tolérance générale, que ces séries nitritoïdogènes existent ».

Les séries de mauvais néosalvarsan, rares il y a quelques années, plus fréquentes pendant la guerre, ne semblent pas avoir disparu de la circulation, bien au contraire ! Si l'on consulte le *Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie*, année 1921, on constate que, bon nombre d'accidents dus à la thérapeutique arsenicale de la syphilis sont imputables aux mauvais produits. Laurent (56) dénonce la série 12.944 de novarsénobenzol, comme ayant donné le même jour trois accidents très graves.

Dubreuilh (57) confirme les remarques de Laurent sur la série 12.944, il signale huit autres séries nitritoïdogènes. Ces séries de néosalvarsan défectueux, engendrent non seulement des crises nitritoïdes, mais aussi d'autres accidents, en particulier des ictères.

Hudelo (58) avec certaines séries de néosalvarsan, observe à l'Hôpital Broca, 40 ictères en moins d'un mois (décembre 1914), il n'en voit dès lors plus un seul pendant plusieurs mois !

Brodin (59) suivant la provenance de son médicament constate

(55) MILIAN. *Presse médicale*, n° 65, 1921.

(56) LAURENT. Une série toxique de novarsénobenzol. *Bullet. Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1921, page 367.

(57) DUBREUILH. Séries toxiques de novarsénobenzols. *Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1921, p. 514.

(58) HUDELO. *Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syphil.*, 1921, p. 241.

(59) BRODIN. Les ictères au cours du traitement de la syphilis par le novarsénobenzol. *Bul. Soc. franç. de Derm. et Syph.*, 1921, p. 242.

chez trois séries de malades semblables, une proportion d'ictères post-arsénobenzoliques de 0,78 0/0, 1,77 0/0 et 7 0/0.

Audry (60), se basant sur les statistiques de la marine allemande, fait remarquer que la proportion de ces ictères a décuplé pendant la guerre et qu'il y eut en Allemagne multiplication d'accidents néosalvarsaniques les plus divers, dus à la qualité inférieure du médicament.

Laurentier (61), dans un autre périodique, frappé de la disposition en série des accidents déterminés par les arsénobenzènes, les attribue à des défauts de préparation ou à des altérations du médicament. Allant plus loin, il admet que la modalité des accidents paraît être fonction de la modalité de l'altération médicamenteuse.

En Allemagne, les accidents provoqués par du mauvais néosalvarsan sont encore nombreux, preuve en soit le travail de Reitz (62) qui, en peu de semaines, constate quatre cas d'encephalite, dont deux mortels.

Dans le service du Prof Dind, nous avons dû renvoyer à la fabrique tout un lot de néosalvarsan inutilisable et nous avons pris l'habitude de noter en regard de la dose injectée le numéro de l'ampoule, ou, ce qui est plus facile, de remettre l'ampoule vide au malade en le priant de la conserver jusqu'à l'injection suivante. Survient-il quelque accident, on retrouve très facilement le numéro de la série. Suivant l'exemple de Dubreuilh, nous avons constitué une « liste noire » de séries à ne pas employer.

Que disent de tout ceci les fabricants de néosalvarsan ? pareille question leur a été posée par Laurent (55) auquel on a constamment répondu : « Les essais sur le lapin ont été parfaits ! ». C'est en effet les seules épreuves que subissent les diverses séries avant d'être mises dans le commerce !

La prophylaxie pas plus que le traitement des accidents de la crise nitréide ne peuvent être codifiés. Les remarques tirées des publications traitant ce problème, ainsi que les observations cliniques recueillies dans le service du Prof. Dind, justifieront pleinement cette manière de voir. Rappelons les travaux de

(60) AUDRY. *Bullet. Soc. franc. Dermat. et Syphil.*, 1921, p. 241.

(61) LAURENTIER. Intoxications et morts par les arsénobenzènes. Leur cause. *Annales de Dermat. et Syphiligraphie*, 1921, p. 38.

(62) REITZ. Über gehäuftes Auftreten von Encephalitis nach neosalvarsan. *Münchener med. Wochen*, 1921.

Widal (63) et ses élèves démontrant que « ces modifications humorales sont trop capricieuses d'un sujet à l'autre, et même chez le même sujet, pour qu'on puisse légiférer à leur endroit et codifier en toute certitude les règles abortives des crises nitroïdes ou des réactions novarsénicales plus tardives ».

Nous reportant aux publications de Flandin (64), Tzanck et Roberti émanant du service et du laboratoire de Darier, n'apprenons nous pas que « ces réactions, dont la crise nitritoïde, décrite par Milian, est le type le mieux connu, sont en réalité protéiformes, et il ne semble pas que leur description clinique soit encore rigoureusement établie. Ils sont immédiats ou précoces et relèvent sans doute à la fois de la colloïdoclasie, de l'anaphylaxie et du déséquilibre sympathico-endocrinien. »

Disons d'abord que si l'injection de néosalvarsan sous-cutanée ou intramusculaire — proposée en janvier 1920 par Lévy-Bing (65) et Gerbay, en vue d'éviter les réactions d'intolérance — diminue le danger de la crise nitritoïde, elle ne la supprime pas ; il arriverait même que, exceptionnellement, la crise nitritoïde puisse survenir à la suite d'une injection intramusculaire, alors qu'elle avait fait défaut après des injections intraveineuses ! (Lévy-Bing (66) et Gerbay, novembre 1921). Il va de soi que la préparation de la solution de néosalvarsan doit être faite pour chaque malade au moment de l'injection, car la toxicité du médicament est considérablement augmentée par son oxydation.

(63) WIDAL. *Loco cit.* *Bullet. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 776.

(64) FLANDIN, TZANCK et ROBERTI. *Bul. Soc. franç. dermat. et Syphil.*, 1921, p. 469.

(65) LÉVY-BING et GERBAY. Essai d'une thérapeutique arsénicale intramusculaire. *Annales des maladies vénériennes*, janv. 1920.

(66) LÉVY-BING et GERBAY. Les injections de sels arsenicaux par les voies sous-cutanée et intra-musculaire et les crises nitritoïdes. *La Médecine*, novembre 1921, p. 111.

(à suivre).

DE LA NATURE DE L'ECZÉMA

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES. — HYPERSENSIBILITÉ, IDIOSYNCRASIE ET ANAPHYLAXIE CUTANÉES CHEZ LES ECZÉMA TEUX

par H. JAEGER, 1^{er} assistant.

(Clinique dermatologique de l'Université de Zurich, directeur : Prof. Br. Bloch).

(suite et fin) (1).

III. — ANALYSE DES RÉSULTATS

A. La question posée en tête de ces recherches était la suivante :

« Comment se comporte la peau des eczémateux à l'égard des agents chimiques externes ? Existe-t-il à ce sujet des différences entre la peau des sujets eczémateux et des non eczémateux ? »
Voici les résultats.

a) Chez *les sujets normaux* (groupe IV, non eczémateux), l'application de chacune des trois substances ne produit dans la très grande majorité des cas, soit 115 fois sur 140, aucune réaction. Chez 19 sujets, un ou plusieurs des réactifs ont produit un érythème ; cet érythème a toujours été de courte durée et après 24 heures la peau était revenue à la normale. Dans 8 cas seulement la peau a réagi à l'un ou l'autre des réactifs par une réaction inflammatoire nette, vésiculeuse, et d'aspect eczémateux.

Si nous faisons abstraction de ces 6 derniers cas, on est donc bien en droit de considérer les substances employées comme réactifs, dans les conditions de ces expériences, comme *inoffensives pour une peau normale*. Les 19 cas où apparut un érythème montrent que même chez les sujets à peau normale il faut

(1) Voir *Annales de Dermatologie*, n° 1, 1923, page 10.

compter avec certaines variations individuelles ; celles-ci ne peuvent nous surprendre et la réaction très légère à laquelle elles donnèrent lieu reste encore dans les limites physiologiques.

Il n'en est pas de même par contre pour les 6 cas déjà mentionnés ; l'aspect clinique et histologique de la réaction, son évolution par les stades suivant, croûteux puis squameux, et sa durée de 8 à 10 jours avant le retour de la peau à l'état normal montrent qu'il y a là une réaction inflammatoire intense, *anormale*, de la peau ; cette réaction correspond à celle exprimée, dans notre schéma, par les degrés III à V.

L'épreuve fonctionnelle cutanée, comportant l'application des trois réactifs, ne sera donc considérée comme positive que dans les cas où la peau du sujet présente à l'un au moins des trois réactifs une réaction anormale c'est-à-dire des degrés III à V.

Chez les sujets normaux, le nombre de ceux qui présentent une épreuve positive n'est donc que 6 sur 140, soit une proportion de 4 0/0. Nous verrons plus loin comment il convient d'interpréter ce résultat.

b) *Chez les eczémateux* (Groupe I, tableaux A, B et C), le nombre de sujets ayant présenté une épreuve fonctionnelle positive est, dans l'ensemble : de 39, sur 77 cas examinés. Ces résultats se répartissent comme suit selon les différents groupes :

Eczémas infantiles : sur 14 cas, 5 avec épreuve positive ;

Eczématoses : sur 9 cas, 8 avec épreuve positive ;

Eczémas professionnels : sur 34 cas, 21 avec épreuve positive.

Dans le groupe « eczémas divers », où se trouvent réunis les cas d'eczémas ne rentrant pas dans un des groupes précédents, tels les eczémas dysidrotiques, certains eczémas papulo-vésiculeux (type Brocq-Pautrier) nummulaires, ano-génitaux, tylosiques, etc., sur 20 cas examinés, 5 avec épreuve positive.

Il est intéressant de noter que l'épreuve a donné le maximum de résultats positifs dans les cas d'eczématoses, c'est-à-dire dans ces cas d'eczémas très chroniques dits constitutionnels ; proportionnellement viennent ensuite les eczémas professionnels, les eczémas infantiles et le groupe des eczémas divers ; dans ce dernier groupe on relève que les sujets atteints d'eczéma papulo-vésiculeux type Brocq, de dysidrose, donnent le plus souvent une épreuve négative.

Un point mérite de retenir spécialement l'attention, c'est l'aspect de la réaction dans les cas où l'épreuve est positive. *Cliniquement*, la réaction cutanée (exprimée par les degrés III à V) présente, quel que soit le réactif qui l'a provoquée, l'aspect suivant : la peau, le plus souvent rouge et infiltrée, est semée de nombreuses petites vésicules miliaires, à contenu clair, citrin ; les jours suivants les vésicules crèvent, la peau se couvre de croûtelles, puis desquame et retrouve son état normal habituellement après 8 à 10 jours. Parfois la formation des vésicules est moins nette et on ne constate qu'une série de petites élevures épidermiques, fermes au toucher, comme des grains de sagou ; dans ces cas là on peut voir apparaître les jours suivants quelques vésicules macroscopiques, suivies de croûtelles et de desquamation. Dans d'autres cas enfin, quand la réaction est particulièrement intense, l'éruption vésiculeuse, devient rapidement suintante ; la peau met alors 10 à 15 jours pour revenir à l'état normal. Dans tous ces cas, la réaction est accompagnée d'un prurit intense ; au dire des malades il ne s'agit pas d'une sensation de brûlure, mais d'une démangeaison, d'une ardeur appelant le grattage.

Histologiquement, les différentes excisions faites (v. observations n^{os} 1, 13, 15, 17, 36, 40, 77) nous montrent dans la peau qui est le siège d'une réaction positive, les lésions suivantes : dans l'épiderme, cellules épineuses atteintes de dégénérescence vacuolaire du protoplasme (altération de Leloir), foyers de spongieuse, vésicules intra-épidermiques à contenu fibrineux et leucocytaire ; dans le derme, au voisinage des foyers de vésiculation épidermiques œdème, hyperémie et infiltration du corps papillaire, avec traînées d'infiltration le long des travées conjonctivo-vasculaires. Dans les cas mentionnés plus haut, où la vésiculation n'était pas nette macroscopiquement, les soulèvements épidermiques consistaient microscopiquement en petites vésiculettes intra-épidermiques.

Cliniquement et histologiquement, les lésions observées correspondent de tous points à celles d'un processus eczémateux aigu, vésiculeux, et l'on est en droit de dire que la réaction cutanée, dans les cas où l'épreuve est positive, a un aspect nettement eczémateux (1).

(1) Certains réactifs, tels que l'acide chlorhydrique, la phénylhydrazine, le dinitrochlorbenzol, également employés au début des expériences, pro-

c) Chez les sujets atteints d'*eczémas séborrhéiques* et chez ceux atteints de *névrodermites*, le nombre de cas présentant une épreuve positive est minime :

Sur 13 cas d'*eczémas séborrhéiques*, 1 seul avec épreuve positive.

Sur 10 cas de *névrodermites*, 1 seul avec épreuve positive.

Ces résultats, bien que basés sur un nombre trop restreint de cas, offrent cependant un intérêt, quant aux relations existant entre ces dermatoses, particulièrement les *eczémas séborrhéiques*, et les *eczémas vrais*. Il y a là un caractère différentiel nouveau qui milite en faveur de la séparation des *eczématides* du groupe des *eczémas*.

D'une façon générale, l'épreuve fonctionnelle nous montre, dans ses résultats, de grandes différences entre les sujets *eczémateux* et les non *eczémateux* :

Eczémateux : épreuve positive dans 51 o/o des cas.

Non eczémateux : épreuve positive dans 4 o/o des cas.

Pour les différents groupes d'*eczémas*, le nombre relativement trop restreint de cas examinés dans chaque groupe ne permet pas d'établir un pourcentage certain ; approximativement, le nombre d'épreuves positives est dans les cas d'*eczémas infantiles* 30 à 40 o/o, dans les *eczémas professionnels* 50 à 60 o/o, dans les *eczématoses* plus de 80 o/o.

Ces résultats permettent donc de répondre comme suit à la question posée en tête de ces recherches :

La peau des sujets eczémateux, dans ses régions saines, se comporte à l'égard des agents chimiques externes (formol, huile de térébenthine, tct. d'arnica) autrement que celle des sujets normaux ; dans un fort pourcentage des cas (plus de 50 o/o, contre 4 o/o chez les normaux), elle répond à l'application externe de ces substances — « épreuve fonctionnelle cutanée » — par une réaction inflammatoire intense ;

le mode éruptif de cette réaction doit être qualifié cliniquement et histologiquement d'eczémateux ;

cette réaction s'observe surtout dans les cas d'eczématoses et

vouèrent occasionnellement, même sur la peau de sujets normaux, des réactions d'un autre type, rappelant les lésions par substances caustiques, par brûlure (soulèvement global de l'épiderme sous forme d'une grosse bulle, nécrose de l'épiderme) ; pour ce motif ces réactifs ont été abandonnés.

d'eczémas professionnels, moins fréquemment dans les cas d'eczémas infantiles; elle est rare dans les cas d'eczémas séborrhéiques et dans les névrodermites.

*
* *

B. *Quelle portée ont ces constatations expérimentales pour le problème de la nature de l'eczéma?*

Il importe avant tout de faire remarquer que l'idée directrice de ces expériences, la technique adoptée et par suite les résultats obtenus présentent avec les travaux déjà faits dans ce domaine — ceux de Weidenfeld, Schultz et Schaefer d'un côté, ceux d'auteurs anglo-américains White et Schloss, Blackfan, Engmann et Wander, Ramirez, Fox et Fischer, Highman et Michell d'un autre côté — des différences fondamentales.

Weidenfeld et Schultz ont étudié expérimentalement comment se comportait la peau des eczémateux à l'égard de substances (huile de croton, phénol) irritantes pour chaque peau, même normale, en faisant même dans certaines expériences précéder l'application de l'irritant par une destruction mécanique des couches superficielles du tégument; ils ont constaté que les réactions produites par ces irritants étaient plus fortes chez les eczémateux que chez les normaux.

Les auteurs anglo-américains, eux, partant de l'idée que les troubles digestifs sont à la base de l'eczéma, ont expérimentalement étudié la sensibilité de la peau à l'égard de divers aliments; à cette fin ils ont pratiqué sur la peau d'eczémateux et de normaux une sorte de *cuti-réaction* alimentaire, en déposant sur diverses régions scarifiées différentes substances nutritives (albumine d'œuf, lait, beurre) et selon que la région scarifiée s'enflammait ou non, conclu à l'existence d'une hypersensibilité cutanée; ils auraient en outre constaté, chez les enfants comme chez les adultes, que l'hypersensibilité cutanée de l'eczémateux n'existe qu'à l'égard d'un principe nutritif qui se trouve en teneur anormale dans les selles (albumines, hydrocarbures ou graisses). Nous reviendrons tout à l'heure sur l'interprétation de ces résultats; remarquons ici seulement que ces expériences comportent de nombreuses causes d'erreur et que les résultats, de l'aveu de White lui-même, sont loin d'être concordants.

Tout autres sont les directives qui m'ont guidé dans ces expé-

riences. J'ai soumis la peau saine, intacte de tout traumatisme préalable, d'un très grand nombre d'eczémateux et de contrôles à l'action de diverses substances chimiques qui peuvent être considérées comme inoffensives pour un sujet normal, mais qui sont connues pour provoquer occasionnellement chez certains individus un eczéma. Et à l'aide de cette « épreuve fonctionnelle » j'ai pu mettre en évidence ce fait nouveau que tandis que, chez les sujets normaux l'application de ces substances sur la peau ne provoque (sauf dans 4 o/o des cas) aucune réaction, cette même application produit chez les eczémateux, dans une grande partie des cas, une réaction intense et que cette réaction présente toujours, cliniquement et histologiquement, un aspect eczémateux.

Mais cette réaction n'apparaît pas chez tous les eczémateux ; chez un assez grand nombre d'entre eux (près de 40 o/o) elle reste absente pour chacun des réactifs employés. En outre les eczémateux qui présentent une épreuve positive ne réagissent pas également à chacun des réactifs : certains — qu'on peut appeler *eczémateux à réaction monovalente* — ne réagissent qu'à une seule, l'une ou l'autre, des substances employées ; d'autres — qu'on peut appeler *eczémateux à réaction polyvalente* — réagissent à plusieurs des réactifs. Cette variabilité dans la réactivité de la peau des eczémateux à l'égard des mêmes substances dirige nos conclusions dans une voie toute différente que celle où s'engage Weindenfeld : nous sommes obligés d'admettre *qu'il existe chez les eczémateux une véritable anomalie qualitative de la raéctivité du tégument*, et non pas simplement quantitative comme c'était le cas dans les expériences de Weindenfeld, et qu'en outre cette anomalie présente un caractère strictement individuel.

Sur la base de ces expériences on est donc en droit de dire qu'il existe chez tout un groupe d'eczémateux *une hypersensibilité de la peau à l'égard de certaines substances chimiques*. Pour certains d'entre eux (eczémateux à réaction monovalente) on peut même dire que *cette hypersensibilité est spécifique* à l'égard d'une substance donnée. Le caractère spécifique de cette hypersensibilité cutanée ressort plus nettement encore des expériences suivantes :

Chez plusieurs eczémateux présentant à l'égard d'un réactif donné une hypersensibilité intense, j'ai recherché comment se

comportait leur peau à l'égard de corps chimiquement voisins de cette substance (les sujets présentant une hypersensibilité au formol sont ceux qui se prêtent le mieux, étant donné la constitution très simple du réactif, à de telles recherches). Les résultats (voir observations nos 17 et 38) de l'application sur la peau, avec la technique adoptée pour l'épreuve fonctionnelle, de ces substances, en solutions aqueuses équimoléculaires, furent dans les deux cas les suivants :

- aldéhyde formique (H, COH — sol. 3 o/o) = réaction IV à V ;
- aldéhyde acétique (CH^3, COH — sol. 6 o/o) = réaction IV à O ;
- aldéhyde benzolique (C^6H^5, COH — sol. 12 o/o) = réaction IV à O ;
- acétone (CH^3, CO, CH^3 — sol. 5,8 o/o) = réaction IV à O ;
- acide formique ($H, COOH$ — sol. 1/10 normale) = réaction IV à I ;
- acide acétique ($CH^3, COOH$ — sol. 1/10 normal) = réaction VI à I ;
- alcool méthylique (CH^3HO — sol. 3 o/o) = réaction IV à O ;

La peau de l'eczémateux hypersensible au formol présente donc une hypersensibilité strictement dirigée à l'égard de la molécule de formaline ; ce n'est ni la fonction aldéhyde, OH, ni quelque autre groupement atomique qui porte en lui la cause nocive, mais la molécule entière, $HCOH$. Si l'on tient compte en outre du fait que ces sujets ne présentaient aucune réaction à l'égard des autres réactifs (huile de térébenthine, teinture d'arnica) on est conduit à envisager cette hypersensibilité comme une véritable *affinité chimique* entre la peau de l'eczémateux et une substance déterminée (1).

(1) Pour l'hypersensibilité à l'huile de térébenthine les conditions sont beaucoup plus complexes, à cause de sa composition chimique très compliquée ; les recherches entreprises avec certains de ses constituants, les pinènes (v. observ., nos 16, 72), n'ont fourni aucun résultat.

J'ai en outre constaté que certains sujets hypersensibles à la térébenthine l'étaient également au leucoplaste (v. observ. nos 13, 26, 47, 48, 52, 54, 60) ; or il entre dans la composition des leucoplastes (outre le caoutchouc, la vaseline, les poudres inertes) diverses résines, telles que le colophonium, la résine Damar, qui contiennent également des terpènes et des pinènes. Les expériences entreprises avec ces résines comme réactifs ne nous ont pas donné de résultats nets.

P. S. — D'un travail tout récent de la clinique de JADASSOHN il résulte que la résine Damar serait la substance « active » de ces leucoplastes.

Bloch le premier a démontré — il s'agissait de sujets hypersensibles à l'iodoforme — l'existence de ces affinités chimiques de la peau pour certains groupements chimiques.

Il existe ainsi chez tout un groupe d'eczémateux une hypersensibilité spécifique à l'égard de certaines substances chimiques données. Or une hypersensibilité individuelle, spécifique à l'égard d'une substance qui en soi n'est pas nocive pour le sujet normal, c'est la définition exacte de ce qu'on appelle, médical, une *idiosyncrasie*.

La peau de nombreux eczémateux se distingue donc de la peau des sujets normaux par un état d'idiosyncrasie à l'égard de certaines substances chimiques. Cette idiosyncrasie latente est rendue manifeste, expérimentalement, par l'épreuve fonctionnelle cutanée, c'est-à-dire par la mise en contact de la peau avec la substance nocive ; le rôle que joue cette substance à l'égard de la peau hypersensible peut être comparé à celui d'un *antigène*.

Pratiquement, la pathogénie de l'eczéma s'explique dès lors, dans un très grand nombre de cas, très clairement : *l'éruption eczéma* », mode de réaction relativement banal de la peau, doit être considérée comme le résultat de la rencontre d'une peau sensibilisée avec son antigène ; certains faits nous autorisent même à faire un pas de plus et à considérer que la raison de cette rencontre, c'est-à-dire l'action spécifique exercée par diverses substances chimiques sur certains éléments atomiques du tégument, réside dans une *affinité chimique*.

Au point de vue pratique, il est intéressant de constater que les trois substances à l'égard desquelles nos eczémateux se sont montrés intolérants — huile de térébenthine, formol, teinture d'arnica — sont justement des substances qui sont connues pour provoquer fréquemment des eczémas. La térébenthine particulièrement, au contact de laquelle de nombreux artisans, professionnels, ouvriers, ménagères, sont exposés, soit qu'il s'agisse de térébenthine pure ou de produits dans lesquels elle entre en composition (huiles de graissage, encaustiques, etc.) est un des réactifs à l'égard duquel le plus grand nombre des eczémateux s'est montré hypersensible, et ceci surtout dans le groupe des eczémas professionnels (voir groupe 1, tableau C) et des ménagères.

Si l'on tient compte du fait que le nombre des causes eczématogènes est en somme illimité et que nous ne nous sommes servis

pour nos expériences que de quelques réactifs seulement, il y a lieu de prévoir que, répétées avec un plus grand nombre de substances comme réactifs, ces expériences donneront des résultats encore plus démonstratifs et que le pourcentage des épreuves fonctionnelles avec réaction positive, qui atteint déjà plus de 50 o/o dans nos résultats, atteindra un chiffre beaucoup plus élevé.

Quant aux *eczémateux à réaction polyvalente* — ce sont surtout (voir groupe 1, tableau B) des cas d'eczémas constitutionnels, ou d'eczématoses — leur interprétation est plus délicate. On est tenté, à première vue, d'admettre qu'il s'agit là plutôt d'une diminution générale de la résistance du tégument. Ceci est peut-être le cas pour les ichthyosiques, dont la prédisposition à l'eczéma est bien connue et chez lesquels les altérations du tégument peuvent créer une absence de protection naturelle de l'épiderme. Ce peut être aussi le cas pour certains eczémas chroniques des vieillards et des cachectiques. Mais à côté de ces cas restent ceux, très nombreux, de sujets jeunes ou adultes, atteints d'eczématose et chez lesquels il n'existe anatomiquement aucune altération quelconque du tégument ni aucun trouble de l'état général pouvant faire penser à une diminution de la résistance cutanée. Comment s'expliquer cette *hypersensibilité polyvalente* ? Il se pourrait, mais ce n'est guère probable, que cette polyvalence ne soit qu'apparente et que dans les différentes substances eczématogènes se retrouve le même groupement chimique (comme Bloch a pu le démontrer pour le groupe méthine, $\text{CH}=\text{N}$, chez les sujets idiosyncrasiques à l'iodoforme), qui lui seul serait nocif. Il semble plus logique d'admettre, ce n'est là qu'une hypothèse, que l'hypersensibilité polyvalente de ces eczémateux est vraiment le résultat d'une diminution plus ou moins générale de la résistance cellulaire, causée peut-être par des altérations physico-chimiques des membranes colloïdales de surface.

Enfin, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, on peut occasionnellement constater chez des *sujets normaux*, c'est-à-dire chez des sujets n'ayant encore jamais présenté d'eczéma, l'existence d'une hypersensibilité latente de la peau à l'égard de telle ou telle substance chimique. Tout porte à croire qu'il s'agit là d'*eczémateux en puissance* chez lesquels existe une certaine prédisposition à l'eczéma et qui feront leur eczéma le jour où, les circonstances extérieures aidant, leur peau entrera en contact

avec la substance eczématogène, ou en d'autres termes avec l'« antigène » à l'égard duquel ils sont hypersensibles.

C.) Avec la démonstration de ce fait que la peau des eczémateux, dans un fort pourcentage de cas, diffère de celle d'un sujet normal par une réactivité qualitativement altérée ou anormale, qu'en un mot *elle réagit idiosyncrasiquement, au sens chimique*, et que cette réaction, expérimentalement, a l'aspect typique d'un eczéma, notre conception de la nature de l'eczéma est, sans aucun doute, devenue plus sûre et plus claire qu'elle ne l'était jusqu'à présent.

Cependant, la pathogénie de l'eczéma est loin encore d'être entièrement expliquée. Il nous reste à savoir quelles sont les substances qui, dans les eczémas non professionnels, dans les eczématoses — dont l'apparition spontanée n'est liée à aucune cause externe pour nous appréciable — jouent le rôle de cause provocante ou d'antigène, quelle est en outre leur nature et leur provenance.

Il reste en outre à savoir quelle est la nature et la genèse de cet état de la peau que nous appelons idiosyncrasie, quel en est le mécanisme biologique et anatomique et quelles sont ses corrélations avec le reste de l'organisme. Car ce que nous connaissons ce n'est que l'attaque d'une peau hypersensible par un agent variable et la réponse, toujours la même pour tous les eczémateux, sous forme d'une réaction inflammatoire vésiculeuse. Mais ce que nous ignorons, ce sont tous les processus biologiques intermédiaires ayant leur siège probable dans les cellules épidermiques et dans le corps papillaire.

Dans l'état actuel de la science, il n'est pas encore possible d'éclaircir tous ces points et il faudra de nombreuses recherches expérimentales avant de pénétrer la nature de tous ces processus biologiques. Toutefois, je voudrais, dans ce qui suit, exposer brièvement quelques considérations ayant trait à ces divers problèmes et le résultat des expériences qu'elles m'ont suggérées.

a. Pour ce qui concerne la *nature et la provenance des agents eczématogènes*, ou si l'on veut des « antigènes », il est évident que dans tous les cas d'eczémas professionnels et dans de nombreux cas de dermatites eczématoides artificielles, leur origine est *exogène* qu'ils arrivent donc au contact de la peau par voie externe; ce doit être également le cas pour de nombreux

eczémas que l'on fait reposer sur une cause interne, parce que ne savons pas en reconnaître la cause externe.

D'un autre côté cependant, les faits cliniques nous obligent à admettre l'existence de substances eczématogènes de provenance endogène, dont l'arrivée à la peau hypersensible se fait par voie interne, hématogène ou lymphatique. Pour les anciens auteurs cette hypothèse était toute naturelle et représentait de beaucoup le facteur le plus important dans l'étiologie de l'eczéma. Mais ce n'est que récemment, comme nous l'avons déjà dit, que cette hypothèse a reçu pour la première fois une confirmation expérimentale indubitable (Bloch et Peter). Aux cas déjà cités de Bloch et de Peter je suis en mesure d'en ajouter un troisième :

Il s'agit d'un malade, H. I., 36 ans, entré à la Clinique pour un *eczéma chronique* en foyers isolés sur les membres inférieurs ; à signaler dans son anamnèse ce fait plein d'intérêt que deux ans auparavant, à l'occasion d'une opération pour extirpation de varices il avait présenté, à la suite d'un badigeonnage à la teinture d'iode des membres inférieurs, une dermatite eczémateuse aiguë qui s'étendit sur toute la région badigeonnée et disparut en quinze jours. A partir de ce moment, le malade eut à souffrir à deux ou trois reprises d'éruption prurigineuse très fugace et toujours localisée aux jambes.

L'épreuve fonctionnelle cutanée pratiquée à son entrée à la Clinique le 20 janvier montra l'existence d'une *hypersensibilité* très intense à la *teinture d'iode*, au *lugol* et à l'*iodure de potassium* (sol. aqueuse 10 o/o) ; l'application de ces substances, faite soit sur les jambes, soit sur les bras, soit sur le tronc, provoqua une réaction eczémateuse intense. A noter, en passant, que l'iodoforme ne provoqua aucune réaction.

Le 22 janvier on prescrivit au malade une *potion à l'iodure de potassium* (5,0/150,0) ; il en prend 3 cuillerées à soupe par jour et le 26 janvier, après en avoir absorbé 8 grammes, il se plaint de prurit intense. Le lendemain, on constate sur le corps l'apparition d'un exanthème constitué par des placards érythémateux semés de petites vésicules miliaires à contenu clair et citrin ; l'éruption, très prurigineuse, est surtout intense sur les membres inférieurs. Une biopsie pratiquée à la cuisse, en pleine zone d'éruption, montre à l'*examen histologique* les altérations suivantes : dans l'épiderme nombreux foyers d'altération cavitaire, de spongieuse et

formation de vésicules à contenu leucocytaire; dans le derme hyperémié, œdème et infiltration leucocytaire du corps papillaire.

L'absorption d'iodure de potassium avait donc provoqué chez ce malade, hypersensible à l'iode, l'apparition d'un eczéma cliniquement et histologiquement absolument typique.

Il est en outre intéressant de noter qu'au moment où apparut cet eczéma expérimental, on pouvait constater à l'endroit où avait été pratiquée précédemment l'épreuve fonctionnelle avec les produits iodés une recrudescence de la réaction inflammatoire (*Herdreaktion*).

L'injection intradermique d'une solution à 2 o/o de Nal fut suivie d'une réaction papulo-vésiculeuse locale alors qu'elle resta absolument négative chez quatre sujets-contrôles.

De cette observation il ressort que chez un sujet eczémateux, hypersensible à une substance donnée, l'absorption de cette substance par voie interne, stomacale ou sous-cutanée, peut, aussi bien que son application cutanée externe, provoquer l'apparition de l'eczéma; il suffit, indépendamment de la voie d'amenée, que la substance eczématogène arrive en concentration et en dose suffisantes à la peau sensibilisée pour que prenne naissance la réaction eczémateuse.

La production expérimentale de l'eczéma par administration interne de la substance eczématogène rencontre de grandes difficultés techniques, et si le cas que je viens de citer en est un exemple positif, le plus grand nombre des expériences analogues que j'ai pratiquées sont restées sans résultat.

Ainsi, chez trois eczémateux hypersensibles à la térébenthine, l'injection intra-fessière d'une émulsion d'huile de térébenthine à 20 o/o dans l'huile d'olive, aux doses journalières et croissantes de 0,5 à 3 cc., jusqu'à un total de 15 cc. (soit 3 gr. de térébenthine) resta sans effet, sauf dans un seul cas où apparut, après la septième injection (soit 2,4 gr. de térébenthine) en pleine peau saine un petit foyer eczématiqu clinique et histologiquement typique.

Chez cinq autres eczémateux, hypersensibles au formol, l'administration quotidienne de 1,5 à 2 gr. d'urétropine pendant 10 jours ne provoqua aucune réaction. Dans un cas même, H. B. . . , 22 ans, atteint d'eczéma chronique, chez lequel existait une hypersensibilité très intense au formol, au point qu'un simple badigeonnage d'une solution de formol à 4 o/o suffisait à faire appa-

raltre 8 à 10 heures plus tard une réaction eczémateuse typique, l'administration journalière de 2 à 3 gr. d'urotropine pendant plus de 10 jours étant restée sans réaction, j'essayai de donner de l'urotropine *par voie intraveineuse* en me servant de la solution stérile d'urotropine à 40 o/o (Firma Schering, Berlin) fréquemment employée en thérapeutique. Le sujet reçut une injection tous les deux jours, en doses croissantes de 0,5 jusqu'à 10 cc. (soit 4 gr. d'urotropine en une seule injection intraveineuse — ce qui reste encore au-dessous des autres thérapeutiques autorisées —), sans qu'apparaisse la moindre éruption eczémateuse.

Dans ce genre d'expériences, les résultats négatifs n'ont pas force de preuve. Les différents « antigènes » ne se prêtent pas tous également bien, comme l'iode, à une administration par voie interne; et lorsqu'ils s'y prêtent la dose et la concentration dans lesquelles ils arrivent par voie hémato-gène à la peau sont probablement trop minimes et trop faibles pour déclancher la réaction. En outre, pour ce qui concerne le dernier cas cité (où l'urotropine fut donnée en injection intraveineuse) si, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, le résultat fut négatif, il faut admettre que la dissociation de ce corps en formaldéhyde et ammoniac, elle est maxima en milieu acide (Sachs, Hanzlic et Collin), est probablement nulle ou presque nulle en milieu alcalin ou amphotère, comme l'est le sang (1).

On peut également se demander si chez les eczémateux chroniques, où le rôle des causes occasionnelles externes est nul, il n'existe pas dans le sang circulant des substances eczématogènes d'origine *autogène* — qu'il s'agisse de substances auto-toxiques ou même de produits normaux du métabolisme — à l'égard desquelles la peau se trouverait sensibilisée. Cette hypothèse est celle qui, en somme, est soutenue depuis longtemps dans la théorie de l'eczéma de cause interne, humorale; mais l'existence de ces substances n'a jusqu'à présent encore été nullement démontrée.

Je me suis efforcé, chez plusieurs eczémateux, d'en rechercher l'existence. Dans ce but, j'ai pratiqué chez des eczémateux chroniques en pleine poussée éruptive une prise de sang et cherché à provoquer par application cutanée externe soit du sérum, soit du

(1) TREDELENBURG prétend cependant que cette dissociation de l'urotropine peut également avoir lieu dans le milieu sanguin; mais, si l'on en juge d'après les résultats fournis par la méthode à la phloroglycine de Jori, les quantités de formaldéhyde néoformé sont excessivement minimes.

plasma, soit même d'un hémolysat des globules rouges, une réaction eczémateuse soit sur la peau du sujet lui-même, soit sur celle d'autres sujets eczémateux. Le résultat de ces expériences fut constamment négatif. De même l'intra-dermoréaction, faite au cours de ces expériences en parallèle avec l'application cutanée externe, soit du sérum, soit du plasma, ne me permit pas de mettre en évidence dans le sang des eczémateux chroniques l'existence d'un facteur irritant eczématogène quelconque. Je ne doute cependant pas que, reprise sur une plus grande échelle et avec certaines modifications dans la technique, ces expériences ne parviennent à démontrer l'existence de ces substances eczématogènes endogènes.

L'existence de ces substances s'impose à nous par les faits cliniques et si la preuve expérimentale n'a pas encore réussi, les recherches récentes des auteurs américains — recherches que j'ai brièvement exposées plus haut — viennent jusqu'à un certain point combler cette lacune. Dans leur conception, l'eczéma est une *anaphylaxie d'origine alimentaire* et la peau des eczémateux se trouverait être sensibilisée à l'égard de différents principes alimentaires, tout spécialement à l'égard de ceux appartenant au groupe des protéines. De là à admettre que la sensibilisation cutanée puisse également exister à l'égard des produits du métabolisme nutritif et du métabolisme intermédiaire, il n'y a qu'un pas.

b) Encore plus difficile est la question de savoir *en quoi consiste l'hypersensibilité, l'idiosyncrasie cutanée elle-même* — quels en sont le *siège anatomique, la nature, la provenance*?

L'étude comparative de l'eczéma avec d'autres dermatoses reposant également sur une sensibilisation ou sur une idiosyncrasie de l'organisme, peut à ce sujet nous fournir quelques indications précieuses. Les cas d'urticaire de nature idiosyncrasique sont excessivement nombreux. Or c'est un fait aujourd'hui généralement admis dans la pathogénie de l'urticaire, que la papule urticarienne est le résultat d'une action irritante ou toxique portant directement sur les vaisseaux du derme, — peu importe si cette action nocive produit une véritable inflammation de ces vaisseaux (Töröck, Lehner, etc.), ou, comme Unna le soutient, un trouble purement mécanique (venospasme). L'aspect clinique et histologique de la lésion, les recherches expérimentales, tout concourt à démontrer que le « *siège anatomique* » de l'idiosyncrasie dans l'urticaire se trouve être dans les vaisseaux dermiques.

A priori déjà on est donc conduit à admettre pour l'eczéma, dont l'aspect clinique et l'anatomie pathologique diffèrent essentiellement de l'urticaire, *une hypersensibilité autre que l'hypersensibilité vasculaire*, et la seule hypothèse qui paraisse comme plausible, on peut même dire qui s'impose depuis la constatation de certains faits expérimentaux, est celle qu'il s'agit d'une *hypersensibilité cellulaire épidermique*. Ces deux types d'hypersensibilité — vasculaire et épidermique — tiennent chacun sous leur dépendance deux ordres de faits cliniques bien distincts, d'une part les réactions cutanées à type d'urticaire, d'autre part celles à type d'eczéma. Il n'est pas rare de les voir coexister sur le même individu, bien qu'elles existent le plus souvent isolées ; — et il se peut que ce soit là l'explication de ces cas d'eczémas dits « urticariens » (urtikarielles Ekzem von Neisser). J'ai pu obtenir dans un cas, la démonstration expérimentale de la coexistence de ces deux hypersensibilités chez le même sujet.

Il s'agissait d'une jeune fille, Lydia S., 20 ans, ouvrière de fabrique, atteinte d'eczéma professionnel, chronique, des doigts et des mains. L'épreuve fonctionnelle cutanée mit en évidence l'existence d'une très forte *hypersensibilité à la térébenthine*. Or l'injection intra-fessière d'huile de térébenthine (émulsion à 20 o/o) ne provoqua aucun eczéma, mais fut régulièrement suivie, à partir de la deuxième injection (1 cc.), d'une poussée typique d'urticaire à gros éléments atteignant la dimension de pièces de deux francs, d'abord dans le voisinage du point d'injection, puis sur toute la jambe correspondante, et pour finir sur les deux jambes indistinctement et sur le tronc. En voyant surgir l'éruption la malade déclara l'avoir déjà constatée, autrefois, à diverses reprises.

Ce cas est particulièrement intéressant en ce qu'il montre que deux systèmes organiques — le système vasculo-conjonctif du derme, et le système épidermique — peuvent à la fois être sensibilisés à l'égard du même « antigène », et que selon celui des deux systèmes qui est attaqué, la réaction cutanée est différente, dans un cas eczémateuse, dans l'autre urticarienne.

On en arrive donc à concevoir l'eczéma — et c'est à cette conception que Bloch, Lewandowsky et Pinkus se sont récemment ralliés — comme constitué dans son essence par une *hypersensibilité*

congénitale ou acquise des cellules épidermiques à l'égard d'agents variés, de provenance externe ou interne (1).

Si bien des faits, ainsi que nous l'avons montré plus haut, parlent en faveur du siège épidermique de l'hypersensibilité, la preuve expérimentale n'en a cependant pas encore été donnée. Plusieurs voies s'offrent à nous.

La première est celle qui consisterait à transplanter sur un sujet normal un lambeau épidermique de Thiersch, prélevé chez un individu hypersensible à l'égard d'une substance donnée, et à montrer que ce segment isolé de l'épiderme, greffé sur un individu normal, non hypersensible, a gardé son hypersensibilité à l'égard de la dite substance. Bloch le premier se servit de cette méthode pour démontrer le siège épidermique de l'idiosyncrasie à l'iodoforme. La technique en est excessivement délicate, et l'expérience échoue le plus souvent par suite de la nécrose spontanée du greffon.

Une autre voie consisterait à rechercher dans l'épiderme le tout premier début des altérations anatomiques de l'eczéma. Beaucoup d'auteurs considèrent que le point de départ des processus anatomopathologiques de l'eczéma est situé dans le corps papillaire ; ceci serait vrai si, comme dans l'urticaire, le point d'attaque se trouvait être dans les vaisseaux. Dans l'eczéma au contraire tout porte à croire que le point d'attaque de l'antigène se trouve dans les cellules épidermiques, et que l'inflammation du corps papillaire n'en est que la conséquence, la réaction. C'est donc le *stade pré-eczémateux* qu'il faut étudier, pour découvrir la lésion primaire, c'est-à-dire la période de latence allant du moment où l'antigène est entré en contact avec la peau jusqu'à celui où apparaît la réaction eczémateuse.

Chez plusieurs eczémateux j'ai fait une série d'applications simultanées de la substance à l'égard de laquelle ils s'étaient montrés hypersensibles, et pratiqué diverses biopsies, après 2, 4, 8,

(1) De cette conception découle une *thérapeutique nouvelle de l'eczéma*, par la « désensibilisation ». Les premières recherches de LUTHLEN avaient déjà démontré que l'injection de sérum et de substances colloïdales pouvait entraîner une diminution de la sensibilité cutanée à l'égard des irritants chimiques. RAVAUT et TZANG ont communiqué les résultats encourageants obtenus à l'aide de l'auto-hémothérapie dans le traitement des eczémateux.

Enfin les résultats thérapeutiques obtenus par WIDAL et ses collaborateurs dans certains cas d'eczémas idiosyncrasiques font prévoir qu'une thérapeutique désensibilisatrice plus active, d'après le procédé de BESREDKA, conduira à des résultats encore supérieurs.

12 heures d'application. Avec les méthodes usuelles d'enrobage et de fixation — alcool, collodion, chloroforme, paraffine — et de coloration, il n'est pas possible de déceler ces premières altérations protoplasmiques.

La méthode des coupes fraîches — le morceau est reçu dans l'eau physiologique, monté dans la gélose, coupé au microtome à congélation et les coupes reçues dans l'eau physiologique, — et des colorations vitales (rouge neutre, vert de méthyle, Lugol) m'a permis de constater, déjà après 4 heures d'application, soit longtemps avant qu'apparaisse un signe macroscopique de réaction inflammatoire, certaines altérations — tuméfaction trouble, vacuolisation, effacement de la limite cellulaire — dans quelques cellules du *stratum spinosum*. Malheureusement ces coupes s'altèrent très rapidement et ne sont pas suffisamment démonstratives.

Enfin partant de l'idée que la rencontre d'un « antigène » (c'est-à-dire de la substance eczématogène) avec l'organe à l'égard duquel il est sensibilisé est le point de départ d'une réaction inflammatoire, exerce donc une action toxique, j'ai recherché expérimentalement — comme Martenstein vient de le faire tout récemment, à la clinique de Jadassohn, pour l'allergie à la trichophytine — si le mélange *in vitro* de la substance eczématogène avec un fragment d'épiderme hypersensible à son égard (lambeaux épidermiques de Thiersch triturés avec du sérum physiologique, réduits en bouillie, et filtrés jusqu'à obtention d'un « suc » homogène et bactériologiquement stérile) aboutissait à la formation d'une substance toxique, décelable par cuti- ou par intradermo-réaction (comme contrôle, la même expérience était répétée parallèlement avec un fragment de peau non hypersensible). Cette méthode ne m'a jusqu'à présent pas donné de résultat probant, mais je ne doute cependant pas qu'elle ne puisse contribuer efficacement à la solution du problème.

Quant à la nature de l'hypersensibilité ou de l'idiosyncrasie cellulaire épidermique, on ne peut émettre, dans l'état actuel de nos connaissances, que des hypothèses. Affirmer qu'il s'agit d'une véritable anaphylaxie serait prématuré. L'hypothèse, avant tout anglo-américaine, d'une anaphylaxie alimentaire cause de l'eczéma est loin d'être expérimentalement prouvée et ce que nous savons des anaphylaxies alimentaires nous montre que les réactions qu'elles provoquent sont du type urticarien et non eczémateux. Et si certains faits cliniques, tels que l'apparition d'eczémas pro-

voqués par le contact répété avec une substance que la peau supportait parfaitement au début, suggèrent vraiment l'idée d'une sensibilisation de l'épiderme et font apparaître comme très probable la nature anaphylactique de la réaction eczémateuse, plus nombreux me semble-t-il sont les cas où l'eczéma surgit sans qu'on puisse découvrir une période de sensibilisation et comme déclanché souvent au premier contact de la peau avec la substance nocive. Pour ces cas-là, il semble bien plutôt qu'on se trouve en présence d'une idiosyncrasie épidermique (1).

Il est vrai que la conception moderne de l'anaphylaxie et des idiosyncrasies, à laquelle les travaux de Widal et son école ont largement contribué, s'éloigne sensiblement de ce qu'elle était encore jusque vers 1914, et si l'on étudie la dernière des monographies (1922) que Doerr a consacrée aux problèmes de l'anaphylaxie — qui est à la fois une remarquable synthèse et une analyse très complète de tous les travaux récents — on est obligé de reconnaître que l'ensemble des phénomènes anaphylactiques dépasse de beaucoup le cadre que lui avaient tout d'abord assigné les deux phénomènes fondamentaux d'Arthus et de Smith. Dans la conception excessivement suggestive de Doerr l'anaphylaxie n'est plus définie par le choc anaphylactique classique, avec tout son complexe symptomatique, la période de latence, la formation d'une anaphylatoxine, et l'épreuve positive de l'anaphylactisation expérimentale passive, mais uniquement par la rencontre d'un antigène, qui peut être tout autre qu'une substance albumineuse, avec un tissu cellulaire sensibilisé à son égard — et c'est de la localisation tissulaire des « anticorps cellulaires » (zell-ständige Antikörper) que dépendent les différents aspects cliniques du choc anaphylactique. Cette conception qui tend à englober dans un même groupe les phénomènes d'idiosyncrasie et d'anaphylaxie, ouvre des horizons nouveaux sur la pathogénie de plusieurs dermatoses, et — maintenant qu'il est expérimen-

(1) J'ai montré, plus haut, que l'on peut même exceptionnellement rencontrer ces hypersensibilités à l'égard de certaines substances chimiques chez des sujets absolument normaux et n'ayant encore eu aucun contact avec la substance pour eux nocive.

Des recherches analogues entreprises sur une très grande échelle et actuellement en cours à la Clinique dermatologique universitaire de Zurich, confirment de tous points l'existence, chez des sujets normaux, de certaines idiosyncrasies latentes de la peau à l'égard de substances chimiques normalement inoffensives.

talement établi que l'eczéma, dans un grand nombre de cas, repose sur certaines hypersensibilités et idiosyncrasies cutanées — tout particulièrement sur celle des éruptions eczémateuses.

De cette conception découle une *thérapeutique nouvelle de l'eczéma*, par la « *désensibilisation* ». Les premières recherches de Luithlen avaient déjà démontré que l'injection de sérum et de substances colloïdales pouvaient entraîner une diminution de la sensibilité cutanée à l'égard des irritants chimiques. Ravaut le premier traita avec succès les eczémas par « *l'auto-hémothérapie* » et Tzanc a récemment confirmé ces résultats.

Les résultats thérapeutiques obtenus par Widal dans certains cas d'eczéma idiosyncrasiques (dus par exemple à l'émétine) et ceux que vient de signaler Gougerot, dans un cas d'eczéma dû à la poudre de bois de palissandre font prévoir qu'une *thérapeutique désensibilisatrice beaucoup plus active, basée sur le principe de Besredka*, conduira à des résultats encore supérieurs.

Un pas de plus semble fait dans l'étude si complexe de l'étiologie et de la pathogénie de l'eczéma. Les faits nouvellement acquis vont servir de point de départ à des hypothèses nouvelles, que je n'ai fait qu'ébaucher dans la dernière partie de ce travail, mais qui peuvent conduire à des résultats positifs puisque — l'intelligence et le bon vouloir des malades aidant — elles se prêtent à la vérification expérimentale.

CONCLUSIONS

1. *La peau des sujets eczémateux, dans ses régions saines, se comporte à l'égard de certains agents chimiques externes (formol, huile de térébenthine, tct. d'arnica, etc.) autrement que celle des sujets non eczémateux; dans un fort pourcentage des cas (plus du 50 o/o) elle répond à l'application externe de ces substances — « épreuve fonctionnelle cutanée » — par une réaction inflammatoire intense. Cette réaction est exceptionnelle chez les sujets normaux, non eczémateux (4 o/o des cas).*

2. *Le mode éruptif de cette réaction doit être qualifié, cliniquement et histologiquement, d'eczémateux.*

3. *Cette réaction s'observe soit dans les eczémas infantiles, soit dans les eczémas professionnels, soit dans les eczémas dits constitutionnels (eczématoses).*

4. *Cette épreuve fonctionnelle met en évidence, chez un grand*

nombre d'eczémateux, l'existence d'une hypersensibilité cutanée latente, d'une idiosyncrasie de la peau à l'égard de certaines substances chimiques.

5. Cette hypersensibilité est soit strictement « monovalente », soit « polyvalente ».

6. Ces faits nous autorisent à considérer que la cause essentielle, prédisposante, de l'eczéma réside, pour un grand nombre de cas, dans une hypersensibilité congénitale, ou dans une sensibilisation acquise de la peau — plus exactement des cellules épidermiques — à l'égard de certaines substances chimiques.

BIBLIOGRAPHIE

- APOLANT. — In *Dermatolog. Zeitschr.*, 1912.
- BERENDSEN. — In *Archiv. f. Dermat. u. Syphil.*, 1919, Bd. CXXVI.
- BERNHHEIM. — In *Jahrbuch f. Kinderheilk.*, Bd., LVII, p. 789.
- BLACKFAN. — In *Amerik. Journal of Children*, 1916, n° 11, p. 441.
- BR. BLOCH. — Iodoformidiosyncrasie. In *Zeits. f. experiment. Path. u. Ther.*, 1911.
- BR. BLOCH. — Hautimmunität u. Ueberempfindlichkeit. In *XI Congress der deutsch. Dermat. Gesellsch.* Wien 1913.
- BR. BLOCH. — Diathesen in der Dermatologie. *XXVIII Congress f. innere Medizin*, Wiesbaden, 1911.
- BR. BLOCH. — Beitrag zur Lehre vom Ekzem. In *Korrespond. Blatt f. Schweiz. Aertze*, 1917, p. 1250.
- BROCC. — La question des eczemas. In *ces Annales*, 1900, 1903, 1904, 1919.
- BROCC. — In *Traité élémentaire de dermat. pratique*, 1907, t. II.
- BROCC, PAUTRIER et AIRYGAC. — L'eczéma papulo-vésiculeux. In *ces Annales*.
- CZERNY. — Die exsudative Diathese. In *Jahrb. f. Kinderheilk.*, n° 61, 1905.
- CROZER KNOWLES (F.). — In *Journ. of Cut. Dis. u. Syphil.*, 1913, January.
- DARIER. — In *Précis de Dermatologie*, 1918.
- DARIER. — La kérose. In *ces Annales*, 1907, p. 3.
- DARIER. — Dysidrosis. In *The Lancet*, 1919, septembre.
- DOERR. — Die Idiosyncrasien. In *Schweiz. mediz. Wochenschr.*, 1921, p. 937.
- DOERR. — Die Anaphylaxieforschung. In *Weichardts' Ergebnisse d. Hygien, Bakter., Immunit. u. exper. Therap.*, 1922, Bd. V.
- DU BOIS. In *ces Annales*, 1912.
- DUBREUILH. — In *Bullet. Soc. franç. dermat. et syph.*, 1921, n° 6.
- ENGSMANN et WANDER. — In *Archives of Derm. u. Syph.*, 1921, March.
- FABRY. — In *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1917, n° 48.
- FEER. — Das Ekzem mit bes. Berücksichtigung des Kinderalters. In *Ergebnis. der inner. Medizin*, 1912, Bd. VIII.
- FEER. — Ueber plötzliche Todesfälle... u. Ekzemtod. In *Korresp. Blatt f. Schweiz. Aertze*, 1904, n° 1/2.
- FOX et FISCHER. — In *Journ. of Americ. medic. Assoc.*, 1920, t. LXXV, n° 14.
- V. GRAFFENRIED. — Mykotisch. Dysidrosis. *Inaugur. Dissertat.*, Zurich, 1918.

- HEIDINGER. — Mors thymica bei Neugeborenen. In *Jahrb. f. Kinderh.*, 1906, n° 67.
- HEIMANN. — In *Journ. of Cutan. Diseases.*, 1916, Bd. XXXIV, p. 259.
- HIGHMAN et MIHELL. — In *Archives of Derm. a. Syph.*, nov. 1920, p. 544.
- HUDELO et MONTLAUR. — In *Bullet. Soc. fr. derm. et syph.*, 1914 et 1915.
- HANZLIK et COLLIN. — In *Arch. of inter. Medic.*, 1913, p. 578.
- JADASSOHN. — Zur Kenntniss der medicament. Dermatosen. In *V Congress der deutsch. derm. Gesellsch.*, 1896.
- JADASSOHN. — Die Toxicodermien. In *Deutsch. Klinik*, Bd. X, p. 117.
- JADASSOHN. — Hautkrank. bei Stoffwechsel Anomalien. In *V^e Internat. Dermatolog., Congress*, Berlin, 1921.
- JAEGER. — Hypersensibilité et idiosyncrasie épidermiques. In *V^e Congrès Société suisse dermatolog.*, Bâle, 1921.
- KAUFMANN-WOL. — In *Dermatol. Zeitschr.*, 1914 et 1915; et in *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1918, Bd. III, p. 685.
- KLINGMULLER. — Ueber Kindereckzen. In *Samml. zwangloss, Abhandlung. von Jadassohn*, 1913, Bd. II.
- KUMER. — In *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1921, Bd. CXXXVI, p. 12.
- LEWANDOWSKY. — Ueber Ekzemprobleme. In *Korresp. Blatt f. Schweiz Aertze*, 1918, p. 371.
- LUTHLEN. — In *Wiener klin. Wochenschr.*, 1911 et 1913.
- MIESCHER. — In *Schweiz., medicin. Wochenschr.*, 1921, p. 1379.
- NAEGELI. — In *Münch. medicin. Wochenschr.*, 1920, p. 1372.
- OTA. — In *Japanisch. Zeitschr. f. Derm. u. Urolog.*, 1920, p. 50.
- PETER. — In *Dermat. Zeitschr.*, 1918, Bd. XXVI.
- PETGES. — In *Bullet. Soc. franç. derm. et syph.*, 1921, p. 185.
- PINKUS. — Pathologie des Ekzems. In *Lubarsch-Ostertag Ergebnisse*, 1906.
- POUGET. — *Thèse, Paris*, 1911.
- RAMIREZ. — In *Archives of Derm. a. Syph.*, 1920, sept., p. 365.
- RAVAUT. — Essai sur l'autohémothérapie en dermatologie. *Annales de Dermatologie*, avril 1913.
- RIECKE. — Ekzem. In *Prakt. Ergebnis. auf Gebiet. d. Haut. u. Geschl. Krank.*, 1910.
- SABOURAUD. — Essai critique sur l'étiologie de l'eczéma. In ces *Annales*, 1899, p. 305.
- SABOURAUD. — L'eczéma marginé d'Hebra. In *Archives médéc. experim.*, 1907.
- SABOURAUD. — In ces *Annales*, 1910, p. 289.
- SACHS. — In *Wien. Klinisch. Wochenschr.*, 1912.
- SCHAEFER. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1921, Bd. CXXXII, p. 87.
- SCHRAMKE. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1916, Bd. CXXI, p. 630.
- SCHULTZ. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1912, Bd. CXIII, p. 987.
- STAEHELIN. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1921, Bd. CXXIV, p. 457.
- TÖRBEK, LEHNER u. KENEDY. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1922, Bd. CXXXVIII, p. 141.
- TRENDELENBURG. — In *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1919, p. 653.
- TZANCK. — In *Comptes-rendus Soc. franç. biologie*, 1921, n° 20, p. 10.
- UNNA. — Ekzem. In *Mrazek Handbuch d. Hautkrankh.*, 1905, Bd. II.
- UNNA. — In *Dermatol. Wochenschr.*, 1921; et *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1921.
- WEIDENFELD. — In *Archiv f. Derm. u. Syph.*, 1912, Bd. III, p. 891.
- WHITE. — In *Dermat. Wochenschr.*, 1917, p. 81.
- WHITE et SCHLOSS. — In *Journ. of cutan. Diseases.*, 1916, Bd. XXXIV, p. 57.
- WIDAL et ABRAMI. — In *Presse médicale*, 1922, n°s 18 et 32.

REVUE DE DERMATOLOGIE

Acné.

Les traitements modernes de l'acné, par MM. BIZARD et RABUT. *Monde médical*, 15 novembre 1921.

B. et R. exposent les traitements locaux et généraux de l'acné. Localement le soufre se montre le meilleur médicament. Après avoir tâté la susceptibilité individuelle il sera employé en lotion ou sous forme de pâte. S'il est mal toléré on le remplacera par le goudron de pin. — La radiothérapie et la haute fréquence sont sans grande action. L'avenir dira ce que vaut la photothérapie.

Mais le soufre peut aussi être employé en injections intramusculaires, 2 fois par semaine, 1 à 2 centimètres cubes, sous forme d'huile cholestérinée contenant 10 o/o de soufre octoédrique, suivant la formule de Pautrier.

On prescrira un régime alimentaire, on surveillera les fonctions intestinales. L'opothérapie pourra être associée, soit extrait surrénal, soit extrait thyroïdien suivant les indications.

La vaccinothérapie, l'auto sérothérapie, ou l'auto-hémothérapie (Ravaut) pourraient dans certains cas être utilement associées aux traitements cutanés.

H. RABEAU.

Alopécies.

Diagnostic différentiel des alopécies diffuses, par R. SABOURAUD (Leçon faite à la Faculté de médecine de Strasbourg en janvier 1922). *Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, 1^{er} mars 1922, n° 1, p. 3.

S. sépare entièrement l'alopécie diffuse de l'alopécie en aires, car ces deux types cliniques n'ont entre eux rien de commun. Dans l'alopécie diffuse les cheveux tombent de partout, mais nulle part ils ne font de taches, qui soient déjà chauves. Dans la syphilis, au contraire, on trouve une multitude de petites clairières où le cheveu est rare, des points multiples qui paraissent presque nus.

Sauf de très rares cas particuliers (Rayons X, acétate de thallium) le cheveu humain ne tombe que 75 à 90 jours après qu'il est mort.

On peut voir tout d'un coup se produire la chute brusque et massive des cheveux morts 75 jours après un accouchement même normal, après un shock : opération abdominale et péritonéale ; après une fièvre typhoïde, la grippe, la puerpéralité et toutes les grandes infections fébriles. Mais l'alopécie importante se produit seulement quand la température a dépassé 39 ou 39,5 pendant plusieurs jours. Tant que la fièvre s'est maintenue au-dessous de 39°, l'alopécie consécutive ne sera pas remarquable, peut même manquer totalement. Cette chute dure 2 semaines d'augment, 2 semaines d'état, 2 semaines de diminution progressive, pour arriver à la cessation complète.

Une alopécie importante de début brusque, sans qu'elle ait été pré-

cédée par une pyrexie antérieure ou une des autres causes, mentionnées ci-dessus, doit toujours faire penser à la syphilis et un examen très minutieux du malade s'impose vu la gravité des conséquences d'une erreur de diagnostic.

La séborrhée du cuir chevelu est, dans la majorité des cas, la cause des alopecies diffuses du sommet et des tempes chez l'homme, et des tempes et du vertex chez la femme. Elle peut préexister à une alopecie due à une pyrexie et dans ces cas le traitement doit viser la séborrhée, contre laquelle le médicament de choix est le soufre : en poudre, pommade, suspension ou en solution. Après les alopecies infectieuses, pour aider la repousse des cheveux, il faut une liqueur pénétrante qui dissolve les graisses et qui soit légèrement savonneuse. Elle comprendra partiellement de l'éther ou de l'acétone ou du tétrachlorure de carbone avec de l'alcool et une trace de nitrate de soude ou de potasse.

O. ELIASCHEFF.

Expériences sur l'alopecie par le thallium (Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Thallium-Alopecie, par R. SPITZER. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXL, p. 428.

S. rappelle les expériences antérieures de Buschke. Lui-même a étudié particulièrement l'action du thallium chez les jeunes rats et les hypoplasies qu'elle y provoque. Il rapproche les atrichoses ainsi obtenues des alopecies congénitales de l'homme. Il rapproche ces accidents de ceux qu'on obtient chez ces mêmes animaux par la destruction des parathyroïdes, et conclut à la possibilité d'une origine endocrinienne pour les hypotrichoses congénitales de l'homme et aussi pour d'autres malformations cutanées.

CH. AUDRY.

Artériosclérose cutanée.

Sur l'artériosclérose des vaisseaux cutanés (Ueber die Arteriosklerose der Hautgefäße), par SUSUMU WATANABE. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 25 août 1921, p. 780.

Les recherches sur l'artériosclérose des vaisseaux cutanés sont encore très peu nombreuses. W. a entrepris, à l'Institut anatomopathologique de Bâle (Profes. Hedinger), des recherches systématiques : 116 sujets d'autopsie présentant de l'artériosclérose soit générale, soit localisée à certains organes viscéraux, forment le matériel de recherches. Dans chaque cas W. a examiné la peau du bras, du milieu de la poitrine, de la face antérieure de la cuisse et de la plante des pieds ; les coupes furent colorées à l'hémalum-éosine, v. Gieson et Weigert-élastine (accessoirement orcein-bleu polychrome de Unna).

Résultats : sur 116 sujets, 21 ont présenté des altérations artériosclérotiques des vaisseaux cutanés ; dans 6 cas les vaisseaux altérés siégeaient dans le derme, dans 15 cas dans l'hypoderme. A noter que dans les 116 cas la peau était macroscopiquement saine.

Les altérations consistent dans un épaississement de l'intima, avec néoformation de fibres collagènes et élastiques, déchirure et, par endroits, calcification de la membrane élastique interne. Ces lésions se rencontrèrent le plus fréquemment dans la peau de la plante du pied.

Le fait que les vaisseaux cutanés, même dans des cas d'artério-sclérose très généralisée, restent presque absolument indemnes, est tout à fait remarquable et encore absolument inexpliqué.

L'artériosclérose des vaisseaux cutanés se rencontre assez fréquemment dans le voisinage de tumeurs de la peau (Hedinger).

H. JAEGER.

Darier (Maladie de —).

Deux cas de maladie de Darier, par MM. NICOLAS et GATÉ. *Lyon Médical*, 25 décembre 1921.

Homme de 64 ans dont la mère présentait déjà la même dermatose. L'affection est apparue dans les premières années. Lésions très marquées dans les régions habituelles; au niveau des aines et des plis interfessiers elles forment des amas verruqueux à odeur fétide. Bon état général. La Réaction de Wassermann est positive malgré l'absence de syphilis antérieure.

Chez le second malade, lésions semblables, mais rien à noter au point de vue héréditaire. A signaler que dans ce cas encore la réaction de Wassermann est positive.

JEAN LACASSAGNE.

Maladie de Darier chez un enfant (Darier's disease in the infant), par BONGHOFF. *Arch. of Dermat. and Syphil.*, nov. 1921, p. 609.

La dyskératose folliculaire de Darier débute généralement entre l'âge de 8 à 15 ans pour s'étendre sur l'âge moyen de la vie. Dans le cas de B, il s'agit d'un enfant de 27 mois chez qui l'affection a débuté à 4 mois par la région supérieure du dos. Puis elle s'est étendue à la poitrine, à l'abdomen, au cuir chevelu. Les lésions étaient typiques, tant au point de vue clinique qu'au point de vue de la structure histologique. Il existait des lésions dans la bouche sur la voûte palatine sous forme de papules rouges, dures, dont quelques-unes étaient ulcérées et recouvertes de fausses membranes. D'autres lésions existaient à la marge de l'anus sous forme de papules groupées en cercle, jaunes ou rougeâtres, végétantes et ulcérées par place. Des papules dures existaient aussi dans le conduit auditif externe; le tympan était perforé donnant issue à un écoulement purulent. L'enfant mourut au bout de quelques mois sans qu'on ait pu préciser la cause directe de la mort. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

S. FERNET.

Diabétides cutanés.

Deux cas de diabétide à type papulo-nécrotique (Due casi di diabetide a tipo papulo-necrotico), par TOMMASI. *Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, fasc. V, p. 477, 1921, avec deux figures.

Les diabétides peuvent être de cause interne, dues à des toxidermies endogènes; elles peuvent être dues au contact de l'urine sucrée, quelquefois acétonique, sur la peau et les muqueuses; elles peuvent se produire par suite de l'introduction d'un agent étranger au diabète (furunculose, anthrax, folliculites, etc.). Le xanthome des diabétiques est dû comme les autres xanthomes à des dépôts de cholestérine provenant de la cholestérinémie. L'auteur publie avec de grands détails deux cas survenus chez deux femmes plus que sexagénaires atteintes de diabète moyen et ancien, et d'origine hépatique. Ces deux malades ont présenté aux membres inférieurs une éruption composée d'éléments distincts de l'acné ou de toute autre affection suppurative ou folliculite d'origine externe, par leur monomorphisme, leur siège limité, leur disposition linéaire, l'absence de suppuration, leurs cultures négatives, leur structure histologique. L'affection se rapprochait plutôt de l'acné et surtout de la tuberculide papulo-nécrotique. Mais ici l'origine tuberculeuse est à écarter d'après l'examen des symptômes et surtout de la marche rapide et favorable de cette éruption qui guérit rapidement par la cure antidiabétique; de plus inoculation négative aux animaux, absence de cellules géantes, de bacilles, de tissu granulomateux des tuberculides. Il s'agit réellement de diabétides monomorphes à type papulo-nécrotique.

F. BALZER.

Dyskératose.

Anomalies et altérations du processus de cornification dans les principaux états morbides de la peau humaine (porokératoses, angiokératome, psorospermose) (Ricerche sulle anomalie e le alterazioni del processo della corneificazione nei principali stati morbosi della cute umana), par MARTINOTTI. *Giorn. ital. delle mal. vener. e della pelle*, fasc. IV, p. 307, 1921.

Dans la porokératose on trouve une atrophie circonscrite du centre de la lésion avec dépression du corps de Malpighi, le stratum lucidum avec hyperéléidose s'hypertrophie pour combler en grande partie la cavité résultant de cette dépression, et au-dessus de lui se voit une saillie constituée par des couches superposées de lamelles paraéléidodiques. A la périphérie le stratum lucidum est hypertrophié.

Dans l'angiokératome, ectasie en dôme des vaisseaux sous-épidermiques au-dessus de laquelle existe une mince couche cornée avec éléidine et avec épaississement de la kératine sur les parties latérales.

Dans la psorospermose épaississement central du stratum granuleux très riche en éléidine et surtout du stratum lucidum; la kératohyalinisation est très altérée, il y a dyshyalose d'autant plus marquée que les lésions sont plus graves et dans l'ensemble produisent la dyskératose de Darier.

F. BALZER.

Eruptions artificielles.

Un cas de dermite généralisée due à l'usage externe de l'orthoforme (A case of general dermatitis due to the external use of orthoform), par ROSENBLOOM, *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 28 janv. 1922, p. 281.

Une pommade ne contenant que 5 o/o d'orthoforme a provoqué, chez un malade atteint de prurit anal, une dermite généralisée intense avec œdème.

S. FERNET.

La dermite du pyrèthre (*Pyrethrum dermatitis*), par KILKER et MINSTER, *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 6 août 1921, p. 448.

La poudre de pyrèthre, insecticide peu coûteux, est très employée aux Etats-Unis. Les ouvriers travaillant à sa préparation présentent des éruptions artificielles surtout fréquentes en été lorsque la transpiration favorise la dissolution des huiles irritantes du pyrèthre.

L'éruption est érythémateuse, ou vésiculeuse, ou papuleuse, ou œdémateuse. Quel que soit l'aspect de l'éruption le prurit est intense. Le traitement préventif consisterait à obliger les ouvriers à se laver le soir avec une solution de bicarbonate de soude qui neutralise les acides gras responsables de l'irritation, à leur faire changer fréquemment de vêtements etc...

S. FERNET.

Contribution à l'étude des éruptions bromiques [Contributo allo studio dei bromodermi (con due osservazioni personali)], par G. LUCCHETTI, *Giornale Italiano delle Malattie veneree e della Pelle*, 30 novembre 1920, p. 603.

Excellent travail d'ensemble à propos de deux observations personnelles. L. en conclut que l'éruption bromique au point de vue histopathologique ne peut être interprétée autrement que comme une dermatite inflammatoire dans laquelle de nombreux facteurs interviennent pour expliquer la diversité de la réaction. Celle-ci sans pouvoir être exactement définie, soit morphologiquement, soit histologiquement, est néanmoins parmi les réactions cutanées une des plus caractéristiques.

PELLIER.

Eruptions causées par la phénolphtaléine (Phenolphthalein eruptions), par WISE et ABRAMOVITZ, *Arch. of Dermat. and Syph.*, mars 1922, p. 298.

L'ingestion de phénolphtaléine (employée comme laxatif en Amérique) détermine assez fréquemment des éruptions artificielles du type de l'érythème polymorphe. Il s'agit le plus fréquemment de placards rouges, violacés ou pigmentés, disséminés sur tout le corps

mais surtout sur les membres, se terminant par desquamation, laissant persister une pigmentation, s'accompagnant d'un prurit violent et récidivant souvent soit aux mêmes points, soit en des points nouveaux. Quelquefois on observe des érosions sur les muqueuses, érosions qui laissent après elles des pigmentations.

A certains points de vue, ces éruptions sont analogues à celles de l'antipyrine et des arsénobenzènes.

La structure histologique de ces lésions est analogue à celle de l'érythème polymorphe : œdème du corps papillaire avec dilatation des vaisseaux, infiltration périvasculaire de cellules rondes. Dans les espaces lymphatiques du derme se trouvent de nombreuses cellules pigmentaires.

S. FERNET.

Le traitement de la dermite vénéneuse (due au *Rhus toxicodendron*) par sa toxine (The Toxin treatment of Dermatitis venenata), par STRICKLER. *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 17 sept. 1921, p. 910.

Les éruptions artificielles dues au *Rhus toxicodendron* (variété de lierre) et à quelques espèces végétales voisines sont très fréquentes en Amérique. Elles sont caractérisées par des éruptions érythémateuses ou eczématiformes avec œdème et prurit intense.

Après s'être assuré par une cuti-réaction que le contact du *Rhus* est responsable de l'éruption, S. a tenté de faire, chez une trentaine de malades, la désensibilisation en leur injectant la toxine du *Rhus* qui paraît être un glucoside. La guérison a été obtenue dans tous les cas ; souvent une seule injection a suffi, jamais il n'en a fallu plus que quatre. Ces injections doivent être intramusculaires et pratiquées toutes les 24 heures. La désensibilisation n'est probablement que temporaire, il se peut qu'on soit obligé de la renouveler de temps en temps.

S. FERNET.

Traitement spécifique de la dermite vénéneuse (Specific treatment of dermatitis venenata-*Rhus toxicodendron*), par SAYER. *Medical Record*, 22 oct. 1921, p. 717.

La méthode de désensibilisation de Strickler a été appliquée par S. chez 18 malades atteints d'éruption artificielle causée par le *Rhus toxicodendron*, variété de lierre très commune en Amérique et occasionnant des dermatites intenses érythémato-vésiculeuses avec prurit. La méthode de Strickler consiste à injecter dans les muscles une teinture de *Rhus*. Ces injections sont inoffensives, indolores et ne donnent lieu à aucune réaction. D'après l'expérience de S. une seule injection suffit dans 25 o/o des cas à faire disparaître l'éruption. Dans certains cas, il faut pratiquer deux et trois injections ; la guérison est à peu près constante. Dans quelques cas, il se produit, dans les 24 ou 36 heures qui suivent l'injection, un érythème généralisé qui ne tarde pas à disparaître en même temps que l'éruption primitive.

S. FERNET.

Erythème nouveau.

Sur la constatation de spirochètes dans le sang, dans un cas d'érythème nouveau (*spirochaete agilis*) (Ueber die Befunde von Spirochaeten bei Erythema nodosum (*Spirochaete agilis*), par le Prof. R. MASSINI. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 11 août 1921, p. 739.

Cas d'érythème nouveau typique chez une femme de 61 ans. Au 1^{er} et au 4^e jour après l'apparition de l'exanthème, M. pratique une prise de sang qu'il reçoit dans des tubes de bouillon (1/2 sang et 1/2 bouillon de viande de cheval). Au bout de 4 jours, les cultures permettent de reconnaître, à l'examen ultramicroscopique en champ obscur, la présence de spirochètes.

Ces spirochètes, que M. propose d'appeler *spirochaete agilis*, sont d'une longueur variant entre 1/2 et 1 diamètre de globule rouge et présentent de nombreux mouvements de flexion et de torsion (ils ressemblent aux spirochètes ictéro-gène et pseudo-ictéro-gène). Ils sont absents sur les préparations colorées au Gram, bleu de méthylène, Giemsa, May-Grünwald, et sur celles à l'encre de chine. M. réussit le réensemencement pour une seule génération (ensemencement au 4^e jour, et contrôle 14 jours plus tard à l'ultra).

H. JAEGER.

Mycoses cutanées.

De l'endomycose cutanée (Per la conoscenza della Endomycose cutanea), par LOMBARDO (XVII^e Riunione della Soc. ital. di Derm., p. 243, 1920), avec une planche.

L'auteur a observé à Pise en août 1918 une petite fille âgée de 11 ans, pour une affection ayant débuté aux paupières et gagné les lèvres, le visage, le cou, les mains, la muqueuse buccale. L'éruption était squameuse et croûteuse en larges plaques, avec des éléments lenticulaires. En outre, onyxis et périonyxis de l'index de la main gauche. Malgré les pansements à l'eau d'Alibour et avec une pommade mercurielle, l'affection s'aggrava dans les trois mois suivants, et s'étendit sur les membres supérieurs et inférieurs, avec formation de croûtes abondantes et épaisses. Les ongles atteints, pouce, index de la main gauche et médius de la main droite, prenaient l'apparence de la moelle de jonc, friables à leur surface, et la périphérie des ongles était rouge et tuméfiée. Muqueuses conjonctivales rouges avec croûtes sur leurs bords. La muqueuse buccale présente un enduit d'un blanc perle, patiné dans toute sa surface, gencives, langue, palais, plaies, arrière-bouche ; cet enduit est adhérent et au-dessous la muqueuse est rouge et par endroits sanguinolente. Ganglions lymphatiques tuméfiés. En somme aspect général d'un impétigo atypique, diffus, avec perlèche concomitante, stomatite avec lésions rappelant le muguet, lésions unguéales rappelant les mycoses, diagnostic auquel se rattache l'auteur. L'affection fut remarquable par sa ténacité. Traitée d'abord par la vaseline acétique et les cataplasmes, puis la pommade

pyrogallique; plus tard eau d'Alibour, puis KI à doses progressives et pansements avec la solution de Lugol. Après sept mois elle n'était pas guérie partout et de nouveaux éléments se formaient.

L'examen microscopique des squames et croûtes de l'éruption, et des ongles, montre des filaments de mycélium ramifiés, avec des sporules ovalaires à double contour, prenant le Gram. Ces parasites ne pénètrent pas dans les poils. Le mycélium est moins abondant que les sporules à la surface de la muqueuse buccale. Sur les coupes de la peau, le mycélium s'arrête à l'épithélium malpighien et ne pénètre pas dans le derme. Cultivé sur le milieu de Sabouraud, ce parasite donne des colonies d'abord petites et blanches, qui s'étendent ensuite, avec une odeur acide et alcoolique et production de gaz; à leur surface, éléments sporulaires, à double contour de 3 à 6 μ ; dans la profondeur, mycélium avec sporules plus petites. Les cultures se multiplient également sur carottes, pommes de terre, bouillon maltosé, liquide de Raulin, et surtout sur l'agar avec sérum de lait, sur lequel en 48 heures le fungus donne outre les éléments levuliformes, sporulaires et mycéliums, des clamidospores terminales spéciales. Cutiréaction, agglutination, déviation du complément: résultats positifs. L'expérimentation avec les cultures sur les animaux donne des résultats positifs, mais de courte durée. Il en fut de même sur deux enfants.

Cette curieuse affection paraît devoir être classée dans les dermatomycoses ou mieux peut-être dans les dermatoendomycoses. Elle est remarquable par ses localisations sur la muqueuse buccale, la peau et les ongles. A propos de ce fait l'auteur rappelle dans une revue intéressante les dermatomycètes pathogènes, notamment les parendomycètes et les athéloendomycètes, champignons qui peuvent vivre à l'état de saprophytes et donner lieu à des affections externes ou internes plus fréquentes peut-être qu'on ne l'a admis jusqu'à présent.

F. BALZER.

Les dermatomycoses levuraires (Die Soormykose der Haut), par L. KUMER) *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXL, p. 105.

1° Dermatomycose levuraire des enfants, érythème mycosique infantile constitue une première variété (Beck) qui débute par des vésicules claires disséminées, laissant de la rougeur, puis une desquamation centrale et ainsi des disques de la grandeur d'une couronne (autrichienne) localisés au pourtour de l'anus, de la zone génitale, des plantes des pieds, etc. On trouve des levures en abondance à l'examen des squames. C'est la dermite érythémato-squameuse décrite par Jacquet.

2° Dermatomycose levuraire de la mamelle (Eymann, Dubreuilh et Joulia) développée dans le sillon mammaire: vésicules laissant des taches érythémato-squameuses, ressemblant à de l'intertrigo, riches en filaments mycosiques (K. en donne 4 observations).

3° Dermatomycose levuraire inguinale (épidermomycose inguinale de Mucys, intertrigo mycosique de Dubreuilh et Joulia), difficiles à distinguer de l'intertrigo.

4° Dermatoses levuraires interdigitales (Kauffmann-Wolff), érosion interdigitale blastomycétique (Fabry) très fréquente ; K. en a observé une centaine de cas : c'est le troisième espace interdigital qui est pris le plus souvent, jamais le premier ; les doigts sont bien plus souvent atteints que les orteils ; difficiles à distinguer de l'eczéma dyshydrosique.

5° A côté de ces variétés, existe une forme de dermatomycose levurinaire, développée au-dessous et à la faveur des enveloppements humides, en tous points du corps ayant subi ces enveloppements.

6° La mycose des bains prolongés.

7° Les dermatomycoses levuraires de l'ongle (Pellicier etc.).

K. décrit les cultures, les inoculations, etc., le traitement.

En somme, revue générale complétée par de nombreuses observations personnelles, qu'on lit utilement dans l'original.

CH. AUDRY.

Infections cutanées causées par les levures (Yeast infections of the skin), par GREENBAUM et KLOUDER, *Arch. of Dermat. and Syph.*, mars 1922, p. 332.

G. et K. citent 7 cas d'épidermomycoses interdigitales causées par différentes variétés de saccharomyces et une variété de cryptococcus.

Objectivement, les lésions causées par ces levures sont identiques à l'intertrigo banal ou trychophytique. Seule la culture permet d'incriminer les levures. Les mycoses à levures guérissent comme toutes les épidermomycoses par l'alcool iodé et par l'acide chrysophanique.

S. FERNET.

Sur les infections mycosiques généralisées dans la trichophytose et la microsporie (trichophytose et microsporon) (Ueber mykotische Allgemeininfektion bei Trichophytie und Mikrosporie (Trichophytosen und mikrosporen), par AATZ et FUHS. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1921, t. CXXXVI, p. 339. Analysé in *Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 1922, t. IV, p. 154.

Sur 5 enfants atteints de kérion (*trichophyton gypsum*) les auteurs ont observé une trichophytide lichénoïde de type folliculaire et spinulose. Cette éruption, trois fois se généralisa à la suite d'une inoculation de trichophytine. Dans un autre cas, il s'agissait d'un adulte infecté par un veau.

A. et F. ont rencontré des cas semblables chez des enfants atteints de microsporie superficielle (observation antérieure de Ebelle et Fischer).

Il y a donc des infections générales d'origine et de nature mycosique dont on connaît des formes exanthémateuses et scarlatiniformes, eczémateuse, lichénoïde et vésico-pustuleuse, une forme rhumatoïde avec efflorescences d'érythèmes noueux ou d'érythème polymorphe avec fièvre, céphalée, douleurs articulaires.

CH. AUDRY.

Pathogénie des trichophytides (Zur Pathogene der Trichophytide, par M. JENNER. *Archiv für Derm. und Syph.*, 1921, t. CXXXVI. Analysé in *Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten*, 1922, t. IV, p. 154.

Chez deux sujets atteints de lichen trichophytique, J. a pu cultiver dans le sang le même champignon que dans les lésions cutanées : un *trichophyton gypseum*, et un « Botrytis » non encore signalé.

CH. AUDRY.

Sporotrichos due au sporotrichum Gougeroti, par SEGRÉ (XVII^e Riunione della Soc. ital. di Derm., 1920, p. 283).

L'auteur rappelle l'observation d'un paysan âgé de 70 ans qui présentait au tiers inférieur de l'avant-bras gauche, à la suite d'une blessure légère, une cicatrice avec petites fistules persistantes. Les ensemencements du pus sur gélose maltosée de Sabouraud donnèrent lieu à des cultures brun noirâtre d'emblée. L'examen microscopique les montra constituées par le *Sporotrichum Gougeroti*. Cette identification vérifiée par Gougerot, porte à neuf le nombre des faits connus actuellement concernant cette variété de sporotrichose.

F. BALZER.

Affections de la peau causées par l'Achorion gypseum (Bodin) (Skin affection caused by Achorion gypseum), par RASCH. *The Brit. Journ. of Dermat.*, janvier 1922, p. 1.

Rasch de Copenhague cite les observations de quatre cas nouveaux de lésions dues à l'*Achorion gypseum* (Bodin). Ce sont les premiers cas signalés en Danemark.

Dans deux de ces observations les lésions, du type Kérion, siégeaient au cuir chevelu, localisation qui n'avait jamais été observée antérieurement avec l'*Achorion gypseum*. Il n'y avait aucun godet. Les quatre enfants ont guéri en quelques semaines à la suite d'applications de teinture d'iode et de pommade à la chrysarobine.

S. FERNET.

Sur l'infection par l'achorion de Quincke de femelles gravides de cobayes... (Ueber die Achorion-Quinckeanum Erkrankung der graviden Merschweinchen und über Verhalten ihre Nachkommen zur Allergie), par H. MARTENSTEIN. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXL, p. 329.

L'inoculation d'achorion de Quincke à 5 femelles de cobayes gravides a montré que chez elle, la durée d'incubation était abrégée, l'évolution de la maladie moins aiguë et la durée de la maladie plus courte.

L'allergie acquise par ces femelles gravides ne s'est pas transmise à leurs descendants.

CH. AUDRY.

Nouvelles études sur les épidermomycoses des mains et des pieds (Further studies on ringworm of the hands and feet), par MITCHELL, *Arch. of Dermat. and Syph.*, 2 févr. 1922, p. 174.

Depuis 6 ans l'auteur s'est attaché à l'étude des épidermomycoses des mains et des pieds. Il déclare qu'il est impossible, par l'examen clinique, de différencier ces mycoses des dermatoses qu'elles simulent : eczéma, dermites artificielles, érythèmes toxiques, etc.

Seul l'examen direct des squames et surtout les cultures permettent de préciser la nature de ces lésions. Sur 65 cas examinés, M. a pu obtenir des cultures pures dans 17 cas. Dans la majorité des cas, les lésions étaient causées par l'*Epidermophyton inguinale* mais dans certains cas plus rares il s'agissait d'un champignon non identifié. Il est tout à fait exceptionnel de rencontrer les deux variétés de champignons sur le même sujet ; cependant le fait s'est présenté une fois chez un homme porteur de lésions de la cuisse dues à l'*Epidermophyton* et de lésions interdigitales dues à la seconde variété non identifiée.

S. FERNET.

Epidermophytie (inguinale) généralisée avec envahissement des ongles (*Epidermophytia inguinalis generalisata mit Beteiligung der Nagel*), par R. BRUNAUER. *Dermatologische Zeitschrift*, 1922, t. XXXV, p. 148.

Homme de 57 ans, présentant des lésions typiques inguino-crurales avec placards axillaires, des avant-bras, du dos, et de la paume des mains, des doigts, etc. Epaississement du bord libre des ongles qui recouvre des squames grises ; la substance de l'ongle est colorée en gris verdâtre et s'enlève par petites lames.

Examen microscopique confirmatif. La culture a donné des colonies vert olive, etc.

Avec bien d'autres localisations singulières décrites par d'autres auteurs, c'est le premier cas où l'on décrit une onychomycose causée par l'*épidermophyton* de Sabouraud.

CH. AUDRY.

Contribution à l'étude de la forme vésico-pustuleuse de l'intertrigo mycosique, par S. PAMOUTCHIEFF. *Thèse de Lyon*, 1922.

L'auteur sous l'inspiration de son maître M. Favre rapporte une série d'observations de la forme vésico-pustuleuse de l'intertrigo mycosique. Il retrace aussi les chapitres historique et clinique de cette affection nouvellement individualisée.

JEAN LACASSAGNE.

Pityriasis versicolore de la face (*Tinea versicolor of the face*), par SIDLICK et CONSON, *Arch. of Dermat. and Syph.*, mai 1922, p. 604.

Dans les régions à climat tempéré le pityriasis versicolore se localise uniquement aux parties couvertes : troncs et membres,

Des cas de pityriasis versicolore de la face ont été observés aux Indes, ils paraissent être dus à une variété de *microsporon furfur* spéciale aux pays chauds.

S. et C. ont cependant observé un cas de pityriasis versicolore propagé à la face chez un homme habitant les Etats-Unis depuis 11 ans.

S. FERNET.

L'épilation par le radium appliquée au traitement des teigneux (La depilazione col radium applicata alla cura dei tignosi), par L. MAZZONI et V. PALUMBO. *Policlinico*, 1921.

Après deux années d'expérimentation, l'épilation par le radium est devenue le procédé courant à l'Institut photothérapique de Florence. Le mode d'application des appareils radifères a déjà été décrit par M. et P.

L'histologie montra des altérations cellulaires dans l'épithélium folliculaire : picnose, cariorhexis du noyau, dégénérescence vacuolaire du protoplasma. On y rencontre disséminées des granulations noirâtres qui semblent provenir de la désagrégation nucléaire.

L'irradiation des cultures pratiquée comme l'épilation, c'est-à-dire avec filtrage des rayons, semble sans action sur leur développement. En supprimant le filtre et à de très faibles distances, l'action combinée des rayons, α , β et γ paraît avoir une action inhibitrice de deux à trois semaines ; il est vraisemblable qu'elle est due aux rayons α .

PELLIER.

Pigmentations cutanées.

1° **Sur la genèse du pigment cutané** (Zur Genese des Hautpigments), par O. GANS. *Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten*, 1922, t. IV, p. 1.

2° **Les chromatophores dans la peau humaine ; leur état et l'origine de leur pigment** (Die chromatophoren in der Haut des Menschen ; ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigmentes), par G. MIESCHER. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXXXIX, p. 313.

Avec ces deux travaux, nous allons résumer rapidement les recherches allemandes de ces dernières années sur le pigment cutané.

1° Gans fait une revue générale complète des travaux allemands. Bloch par l'emploi de la Dopa a montré l'existence d'un ferment intracellulaire, la Dopaoxydase (D. O.), qui serait l'agent de formation du pigment cutané. La doparéaction (D. R.) décèle l'existence de ce ferment. Heudorfer a contesté à la D. O. son caractère de ferment, objection réfutée par B. Kreibich, avec d'autres substances que la Dopa, obtient une réaction identique, mais B. voit au contraire de très profondes différences entre la D. R. et la réaction de Kreibich. Schmidt, chez le triton et la salamandre, a constaté que la D. R. n'avait aucun rapport avec la formation du pigment ; il conviendrait de tenir compte des différences biologiques entre les espèces animales, comme B. lui-même l'a indiqué.

Przybram, allant plus loin encore, ne verrait dans la formation du pigment qu'un simple processus chimique, sans participation de l'activité cellulaire, mais dépendant de la réaction des tissus. Pour lui, la Dopa serait un des chromogènes les plus sensibles, et nul besoin de faire intervenir un ferment.

D'après B. et ses élèves, la mélanine naturelle se rapprocherait beaucoup de la Dopamélanine. La substance mère de la mélanine, serait, pour eux, contenue dans les liquides circulants, d'où elle serait oxydée et transformée par les cellules basales de l'épiderme, dans certaines conditions et sous certaines influences.

Meirowsky, Kreibich et d'autres lui reconnaissent au contraire une origine exclusivement cellulaire, aux dépens de la substance nucléaire (substance pyrénolide de Meirowsky, chromatines, lipéoïdes du noyau).

Bauer fait jouer un rôle à l'acide urique et aux bases puriques. Il semble acquis que le pigment se forme bien dans les cellules basales de l'épiderme, mais il a fallu séparer les cellules pigmentées en deux groupes : les mélanoblastes, ectodermiques, seules génératrices du pigment avec D. R. + ; et les chromatophores, cellules conjonctives, réceptrices du pigment préformé avec D. R. — (v. le travail de Miescher). Il y a en effet expulsion du pigment hors de la cellule épidermique, transport dans le derme et absorption par les chromatophores. Certaines cellules du tissu conjonctif (taches mongoliques) et des mélanosarcomes riches en pigment donnent une D. R. positive : il s'agirait là de la persistance d'un caractère embryonnaire. Pour Meirowsky, les surrénales joueraient un rôle régulateur dans la fonction pigmentaire. Dans la maladie d'Addison, il y aurait apport excessif de substance mère avec oxydation épidermique massive. La dépigmentation de la peau et des poils est due pour Bloch à la disparition de l'oxydase cellulaire : pour Przybram à une hyperacidité des tissus. Enfin il semble que l'on doive augmenter le nombre des substances mères, capables de donner naissance au pigment (Schmidt, Kreibich).

2^o Miescher relate les expériences qu'il a poursuivies chez l'homme et le cobaye. Travail important à lire. La caractéristique des cellules du tissu conjonctif réside dans leur propriété d'absorber les corps solubles ou insolubles (cinabre, encre de Chine, mélanine artificielle ou naturelle) injectés dans le derme.

Par contre, l'épiderme reste indifférent aux substances injectées, à moins d'une lésion préalable des cellules épidermiques. Les chromatophores de la peau humaine ne se distinguent des autres cellules du tissu conjonctif que par la présence du pigment. On peut expérimentalement transformer les cellules conjonctives en chromatophores. Le pigment provient des cellules de la basale épidermique ; dans l'hyperpigmentation comme dans la dépigmentation, le processus commence toujours au niveau de l'épiderme. Celui-ci ne cède son pigment que par suite d'une dégénérescence cellulaire (insuffisance), car à l'état normal l'épiderme est capable de détruire lui-même son pigment.

L'affinité pigmentaire des cellules conjonctives varie d'une cellule à l'autre. Chez les jeunes animaux, la peau velue est très pauvre en chromatophores; les régions glabres en sont abondamment pourvues. Après rasage et illumination prolongée à la lampe de quartz, on voit apparaître des chromatophores, même aux endroits qui en étaient jusqu'ici dépourvus. Résultat identique avec les rayons X. Chez l'homme et les animaux, la papille pileuse est normalement libre de pigment, qui apparaît au cours du vieillissement ou du blanchiment du poil. Ce sont les cellules matricielles du bulbe pileux qui abandonnent alors leur pigment.

Il existe à côté des chromatophores, une autre espèce de cellules pigmentées, décrites par Adachi chez le singe, retrouvées dans les taches mongoliques. Ces cellules ont, à l'inverse des chromatophores, une D. R. positive; elles contiennent donc de la D. O. et sont comparables aux cellules épidermiques. Les grains pigmentaires de ces différentes cellules sont constitués par un support protoplasmique qui adsorbe étroitement la mélanine. C'est à cette dernière que sont dues les propriétés tinctoriales des grains de pigment. Par l'action d'une solution de nitrate d'Ag, on peut préciser l'âge de l'imprégnation pigmentaire des chromatophores: le précipité noir ne se produit pas quand l'imprégnation pigmentaire est récente. Il ne s'agit pas là d'une réduction de l'argent, mais bien d'une combinaison Ag.-mélanine. Plus tardivement, il se produit une réduction de Ag, mais elle est due à des facteurs secondaires: lumière, air, etc. De toutes ces recherches expérimentales, M. conclut que la Dopa-Mélanine et la mélanine naturelle sont deux substances très voisines l'une de l'autre.

L. CHATELLIER.

Sur la mélanose du goudron, (Uber Teer-Melanose), par A. KISSMEYER.
Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1922, t. CXL, p. 357.

La pigmentation de la peau chez les ouvriers du goudron et de la paraffine est depuis longtemps connue, qu'elle soit ou non accompagnée de lésions folliculaires et kératosiques. K. rapporte un cas de pigmentation du cou et du visage, survenu depuis un an chez une jeune fille employée dans une usine d'asphalte. Pas d'autres lésions cutanées. Histologiquement: très légère hyperkératose, œdème épidermique; peu de pigment dans la basale. Infiltration cellulaire du derme (lymphocytes, mast- et plasmazellen); très nombreux chromatophores riches en pigment; quelques grains pigmentaires libres. *Dopa-réaction fortement positive au niveau de l'épiderme seulement.*

Alors que les autres lésions cutanées s'expliquent aisément par une irritation locale, la pigmentation était restée un phénomène obscur. Meirowsky et Hoffmann l'ont imputée à une absorption respiratoire ou digestive de fines particules qui agiraient comme des sensibilisateurs de la lumière. K. se référant aux travaux de Bloch sur la dopa, propigment de la mélanine, rappelle les connexions chimiques étroites entre la dopa et une série de corps aromatiques dérivés du

benzol. Il se demande si dans le goudron, il n'existe pas un grand nombre de corps voisins de la dopa, susceptibles, comme celle-ci, d'être oxydés par le ferment des cellules épidermiques. Leur absorption par la voie digestive ou respiratoire provoquerait dans l'organisme une surcharge de propigment, transformé en mélanine au fur et à mesure, comme le prouve la vive doparéaction obtenue. K. en rapproche les troubles de la pigmentation dans la maladie d'Addison et dans l'ochronose, où, semble-t-il, il y a également surcharge de propigment ou du moins d'une substance très voisine de la dopa.

L. CHATELLIER.

Thérapeutique cutanée.

L'autoplasmothérapie disensibilisatrice, par MM. FLANDIN et TZANCK. *Bulletin médical*, 10 septembre 1921.

À côté de l'auto-hémo et l'auto-sérothérapie, cette méthode est susceptible de rendre des services. On obtient facilement le plasma en recueillant 20 centimètres cubes de sang dans un tube stérile contenant quelques gouttes d'une solution de sulfarsénol à 10/0. Le plasma sera employé en injections sous-cutanées à des doses variant entre 0 cc. 5 et 3 centimètres cubes.

H. RABEAU.

Réactions cliniques dans l'autohémothérapie de quelques dermatoses, par MM. NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER, *Comptes rendus de la réunion biologique de Lyon*, séance du 28 novembre 1921.

Les auteurs apportent 8 observations intéressantes, d'une part, en ce qu'elles confirment l'efficacité thérapeutique d'une méthode simple et inoffensive, d'autre part en ce que certains malades ont présenté, au cours du traitement, une série d'accidents d'ailleurs bénins, sur lesquels les auteurs attirent l'attention (obs. III, douleur-violente durant 1/4 d'heure et cessant brusquement; obs. VI, le soir de l'injection, poussée fébrile de 37°9 à 39°; obs. IV et VII, phénomènes articulaires, arthralgie et même arthrite).

Ces faits témoignent de l'action exercée sur l'organisme par l'injection sanguine, et semblent pouvoir être rapprochés dans une certaine mesure des accidents dus à la sérothérapie.

H. RABEAU.

Le Gérant : F. AMIRAULT.

